

Option Bio



Volume 27, Issues 555–556, Pages 1-29

(janvier-février 2017)

LEMONDEDESPHARMACIENS

LEMONDEDESPHARMACIENS

#LemondedesPharm

Cancer du sein : activer les APC

La biotech australienne Prima BioMed (Sydney) a annoncé les premiers résultats de son étude de phase 2b AIPAC (Active Immunotherapy PAClitaxel) avec l'"IMP321 dans le cancer du sein métastatique, confirmant sécurité et tolérance. Dans cette étude, le paclitaxel (chimiothérapie) est associé à l'IMP321, un activateur des cellules présentatrices d'antigène (APC), chez des patientes ayant une tumeur positive pour les récepteurs hormonaux. Il s'agit d'une petite étude (15 patientes) destinée à démontrer la sûreté et la tolérance de deux doses d'APC à 6 et 30 mg, et qui a confirmé que l'APC génère la réponse immune cellulaire attendue (monocytes, cellules dendritiques et CD8). L'IMP321 est le premier APC de sa classe thérapeutique, la première immunothérapie tirant parti du système immunitaire des patientes à l'encontre de la tumeur déjà mise à mal par la chimiothérapie associée. On en attend une meilleure réponse antitumorale. Un essai randomisé en double aveugle plus large doit débuter en janvier, un groupe de patientes recevant paclitaxel et placebo, un groupe paclitaxel et IMP321.
www.primabiomed.com.au.

DASRI & Co

Calculer les bonnes règles d'incinération des déchets


© nfrPictures/fotolia.com

Le *Journal Officiel* du 10/12/2016 a publié un arrêté du ministère de l'Environnement. Il s'agit de l'arrêté du 7 décembre 2016, modifiant l'arrêté du 20 septembre 2002, relatif aux installations d'incinération et de co-incinération de déchets non dangereux et aux installations incinérant des déchets d'activités de soins à risques infectieux [DASRI].

En annexe est précisée la performance énergétique d'une installation d'incinération, calculée par la formule suivante, qui tient compte du f*acteur de correction climatique* (FCC).
Pe = ((Ep-(Ef + Ei))/0,97 (Ew + Ef)) *FCC, où : Pe représente la performance énergétique de l'installation ; Ep représente la production annuelle d'énergie sous forme de chaleur ou d'électricité, calculée en multipliant par 2,6 l'énergie produite sous forme d'électricité et par 1,1 l'énergie produite sous forme de chaleur pour une exploitation commerciale (GJ/ an) ; Ef représente l'apport énergétique annuel du système en combustibles servant à la production de vapeur (GJ/ an) ; Ew représente la quantité annuelle d'énergie contenue dans les déchets traités, calculée sur la base du pouvoir calorifique inférieur des déchets (GJ/ an) ; Ei représente la quantité annuelle d'énergie importée, hors Ew et Ef (GJ/ an) ; 0,97 est un coefficient prenant en compte les déperditions d'énergie dues aux mâchefers d'incinération et au rayonnement. FCC représente le *facteur de correction climatique*.

Pour l'application de la formule de *calcul de la performance énergétique* qui figure ci-dessus :

1. Le FCC pour les installations en exploitation autorisées, conformément à la législation de l'Union en vigueur, avant le 1er septembre 2015, est FCC = 1 si DJC ≥ 3350 ; FCC = 1,25 si DJC ≤ 2150 FCC = (0,25/1 200) × DJC + 1,698 si 2150 < DJC < 3350.
2. Le FCC pour les installations autorisées après le 31 août 2015 et pour les installations visées au point 1 après le 31 décembre 2029 est : FCC = 1 si DJC ≥ 3350 ; FCC = 1,12 si DJC ≤ 2150 ; FCC =-(0,12/1 200) × DJC + 1,335 si 2150 < DJC < 3350.
3. La valeur résultante du FCC est arrondie à la troisième décimale.

La valeur de DJC (*degrés-jours de chauffage*) à prendre en considération est la moyenne des valeurs annuelles de DJC pour le lieu où est implantée l'installation d'incinération, calculée sur une période de 20 années consécutives avant l'année pour laquelle le FCC est calculé.
Pour le calcul de la valeur de DJC, il y a lieu d'appliquer la méthode suivante, établie par Eurostat :
DJC est égal à (18 °C-Tm) × j si Tm est inférieure ou égale à 15 °C (seuil de chauffage) et est égal à zéro si Tm est supérieure à 15 °C ; Tm étant la température extérieure moyenne (Tmin + Tmax)/2 sur une période de j jours. Les calculs sont effectués sur une base journalière (j = 1) et additionnés pour obtenir une année.
Les données Tmin et Tmax utilisées doivent être représentatives du lieu où est implantée l'installation. Les données de la station météo la plus proche doivent être utilisées en accord avec l'inspection des installations classées afin de s'assurer de leur représentativité. Cette formule de la performance énergétique qui considère le FCC est à prendre en compte pour le calcul de la performance énergétique de l'installation à partir de l'année 2016. CQFD. En annexe est précisée la performance énergétique d'une installation d'incinération, calculée par la formule suivante, qui tient compte du f*acteur de correction climatique* (FCC).
Pe = ((Ep-(Ef + Ei))/0,97 (Ew + Ef)) *FCC, où : Pe représente la performance énergétique de l'installation ; Ep représente la production annuelle d'énergie sous forme de chaleur ou d'électricité, calculée en multipliant par 2,6 l'énergie produite sous forme d'électricité et par 1,1 l'énergie produite sous forme de chaleur pour une exploitation commerciale (GJ/ an) ; Ef représente l'apport énergétique annuel du système en combustibles servant à la production de vapeur (GJ/ an) ; Ew représente la quantité annuelle d'énergie contenue dans les déchets traités, calculée sur la base du pouvoir calorifique inférieur des déchets (GJ/ an) ; Ei représente la quantité annuelle d'énergie importée, hors Ew et Ef (GJ/ an) ; 0,97 est un coefficient prenant en compte les déperditions d'énergie dues aux mâchefers d'incinération et au rayonnement. FCC représente le *facteur de correction climatique*.

Pour l'application de la formule de *calcul de la performance énergétique* qui figure ci-dessus :

1. Le FCC pour les installations en exploitation autorisées, conformément à la législation de l'Union en vigueur, avant le 1er septembre 2015, est FCC = 1 si DJC ≥ 3350 ; FCC = 1,25 si DJC ≤ 2150

FCC = (0,25/1 200) × DJC + 1,698 si 2150 < DJC < 3350.

2. Le FCC pour les installations autorisées après le 31 août 2015 et pour les installations visées au point 1 après le 31 décembre 2029 est : FCC = 1 si DJC ≥ 3350 ; FCC = 1,12 si DJC ≤ 2150 ; FCC =-(0,12/1 200) × DJC + 1,335 si 2150 < DJC < 3350.
3. La valeur résultante du FCC est arrondie à la troisième décimale.

La valeur de DJC (*degrés-jours de chauffage*) à prendre en considération est la moyenne des valeurs annuelles de DJC pour le lieu où est implantée l'installation d'incinération, calculée sur une période de 20 années consécutives avant l'année pour laquelle le FCC est calculé.

Pour le calcul de la valeur de DJC, il y a lieu d'appliquer la méthode suivante, établie par Eurostat :

DJC est égal à (18 °C-Tm) × j si Tm est inférieure ou égale à 15 °C (seuil de chauffage) et est égal à zéro si Tm est supérieure à 15 °C ; Tm étant la température extérieure moyenne (Tmin + Tmax)/2 sur une période de j jours. Les calculs sont effectués sur une base journalière (j = 1) et additionnés pour obtenir une année.

Les données Tmin et Tmax utilisées doivent être représentatives du lieu où est implantée l'installation. Les données de la station météo la plus proche doivent être utilisées en accord avec l'inspection des installations classées afin de s'assurer de leur représentativité. Cette formule de la performance énergétique qui considère le FCC est à prendre en compte pour le calcul de la performance énergétique de l'installation à partir de l'année 2016. CQFD. |

Y.-M. D.

source
JO. https://www.legifrance.gouv.fr/eli/arrete/2016/12/7/DEVP1627475A/jo/texte

LABM

Un arrêté pour approbation de l'avenant n° 5 et de la valeur du B

RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
JOURNAL OFFICIEL
LOIS ET DÉCRETS
DR

Le *Journal Officiel* du 14/12/2016 a publié l'*Arrêté du 12 décembre 2016 modifiant l'arrêté du 7 novembre 2016 portant approbation de l'avenant n° 5 à la convention nationale organisant les rapports entre les directeurs de laboratoires privés d'analyse médicale et l'assurance maladie*, signé du ministère des Affaires sociales et de la Santé et du secrétariat d'État du budget.

L'avenant n° 5 à la convention nationale organisant les rapports entre les directeurs de laboratoires privés d'analyse médicale et l'assurance maladie annexé à l'arrêté du 7 novembre 2016 susvisé est remplacé par l'avenant n° 5 annexé au présent arrêté. Lequel précise en annexe ce qui suit.

Vus le Code la sécurité sociale, notamment les articles L. 162-14, L. 162-14-1, L.162-14-3 et D. 162-26 du Code de la sécurité sociale ; l'avenant à la convention nationale des directeurs de laboratoires privés d'analyses médicales du 16 janvier 2004, publié au Journal officiel du 11 avril 2004 ; et le protocole d'accord sur la biologie médicale entre l'UNCAM et les syndicats signataires de la convention des directeurs de laboratoires de biologie médicale privés du 10 octobre 2013, il a été convenu ce qui suit.

Article 1 : Les tarifs de la lettre clé B mentionnés à l'Annexe I de la convention nationale des biologistes médicaux libéraux sont modifiés temporairement pour la période allant du 15 novembre 2016 au 31 décembre 2016 (inclus), comme suit : 0,25 pour les départements métropolitains ; 0,31 pour Guyane et Réunion ; 0,29 les Antilles.

À l'exclusion de cette période temporaire, les tarifs de la lettre clé B restent ceux inscrits à l'Annexe I de l'avenant à la convention nationale des biologistes médicaux libéraux publié au Journal officiel du 11 avril 2004. Par conséquent, pour la période précédant le 15 novembre 2016 (exclu), puis pour la période courant à compter du 1er janvier 2017 (inclus), les tarifs de la lettre clé B sont les suivants : 0,27 pour les départements métropolitains ; 0,33 pour Guyane et Réunion ; 0,31 pour les Antilles.

Article 2 *: Chaque mention de directeurs de laboratoires privés d'analyses médicales et de directeurs de laboratoires privés d'analyses médicales libéraux* au sein de la Convention et de ses Avenants est remplacée par la suivante : *biologistes médicaux libéraux*. Chaque mention de *directeur* et de *directeur de laboratoire* est remplacée par la suivante : *biologiste responsable ou coresponsable*. Enfin chaque mention de *directeur adjoint* et de *directeur adjoint de laboratoire* est remplacée par la suivante : biologiste médical.

À côté de la signature de l'UNCAM se trouve celle du SDB, du SLBC, du SNMB et du SJBM. |

Y.-M. D.

source
https://www.legifrance.gouv.fr/eli/arrete/2016/12/12/AFSS1636719A/jo/texte

Permis restitué contre éthylotest antidémarrage

Drôme, Marne et Nord ont été choisis pour expérimenter à partir du 1/12/2016, un système permettant aux préfets de délivrer, suite à la suspension (voire annulation) du permis de conduire pour cause d'alcoolémie, de proposer un permis à validité limitée, à condition notamment que le conducteur sanctionné installe à ses frais un éthylotest antidémarrage (EAD) sur son auto. Un arrêté a été publié au *Journal officiel* du 22 novembre 2016, date à partir de laquelle les médecins de la Commission médicale des préfectures ont la possibilité de donner un avis au préfet pour la restitution du permis de conduire… à condition que l'usager fasse installer un kit électronique homologué d'antidémarrage sur son véhicule et qu'il accepte un suivi médico-psychologique dans un établissement spécialisé en addictologie. Les préfets pourront alors délivrer un permis de conduire temporaire, une mention y indiquant l'obligation d'EAD, afin d'en permettre le contrôle par les forces de l'ordre. Ce dispositif devrait, après évaluation des résultats, être étendu à toute la France dès janvier 2019.

distribution

LFB : partenariat stratégique en Chine

Le Laboratoire du fractionnement et des biotechnologies (LFB, Les Ulis) et la société pharmaceutique chinoise Yabao Pharmaceuticals (Shanghai ont passé un accord de partenariat pour la livraison par la biopharma française de Vialebex®, une albumine humaine développée par sa division LFB Médicaments.

Selon les termes de l'accord, Yabao reçoit les droits exclusifs de distribution du produit français, qu'il lui reviendra de faire agréer par la *China Food and Drug Administration* (CFDA) en vue de sa commercialisation sur le marché pharmaceutique chinois, le premier au monde pour l'albumine humaine.


© Roberto Lo Savio/fotolia.com

Vialebex® a retenu le choix des partenaires chinois du fait qu'il s'agit d'un produit déjà enregistré et commercialisé dans plusieurs pays d'Europe et du monde et que le LFB est considéré comme un des leaders des produits de soins dérivés du sang. Yabao Pharmaceuticals, qui occupe une place importante dans la distribution de médicaments aux hôpitaux chinois, sélectionne des partenaires étrangers disposant de produits médicaux de « classe mondiale » tel Vialebex®. Il existe des besoins croissants en albumine humaine dans le pays.

Pour le LFB, la Chine fait partie de sa stratégie de croissance à l'international sur la base de produits médicaux de haute qualité.

Vialebex® est utilisé pour maintenir et restaurer la volémie dans diverses maladies où l'hypovolémie met en danger la vie des patients. Le choix d'une albumine humaine plutôt qu'un produit de synthèse est conditionné par l'état d'un patient autant que par les recommandations réglementaires les plus récentes. Vialebex® est produit lors d'un processus rigoureusement contrôlé, se conformant aux spécifications de la Pharmacopée européenne sur le fractionnement *(European Pharmacopeia. Fractionation)*, et les étapes de sa purification sont conçues pour produire une albumine dont sont préservées les propriétés de l'albumine humaine native, avec un niveau de biosécurité élevé, reconnu depuis plus de 20 ans, précise le LFB.

La biopharma française est leader en France, 6e mondiale et l'un des leaders européens de la production de médicaments dérivés du sang. Elle commercialise aujourd'hui ses produits (maladies rares, immunologie, soins intensifs) dans 40 pays et a enregistré un CA de 502 millions d'euros en 2014.

Y.-M. D.

source
www.groupe-flb.com

oncologie

Sebia : accord exclusif dans le myélome

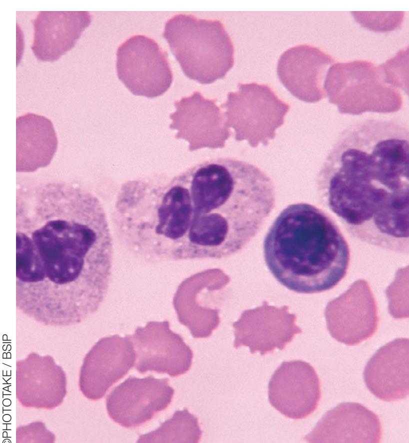
Sebia, leader mondial du diagnostic en électrophorèse, et Abingdon Health, spécialiste britannique du DIV, ont signé un accord exclusif de distribution mondiale, qui permet à Sebia de proposer un test de dosage sérique Seralite-FLC Dual kappa et lambda et une offre de diagnostic/suivi du myélome multiple (MM) et pathologies associées, qui fait l'objet d'une demande croissante des LBM.

Seralite-FLC, test de dernière génération d'Abingdon, permet la quantification des chaînes légères libres kappa et lambda, tests CLLS ou sFLC *(Serum free light chain)* prescrits pour détecter, diagnostiquer et suivre les pathologies plasmocytaires (dyscrasies) tel le MM. Ils permettent aussi de contrôler l'efficacité du traitement. Le test, précise Sebia, est destiné aux LBM ayant des volumes faibles ou moyens de tests CLLS, ainsi qu'aux LBM qui confient ces examens à des LBM référents, ce qui peut occasionner un retard de transmission du résultat. Seralite-FLC offre une supériorité analytique, une meilleure gestion des coûts d'analyse et une plus grande flexibilité. Avec Sebia, davantage de patients auront accès à Seralite-FLC dans le monde.

Seralite-FLC est issu d'une *joint venture* Abingdon Health/Université de Birmingham, celle-ci ayant une expertise clinique et scientifique, la maîtrise en conception/production de tests d'Abingdon Health ayant permis la commercialisation de ce test *high tech*. Cette Université a publié nombre d'articles sur le dosage des chaînes légères libres sériques et soumis plusieurs articles sur Seralite-FLC.

« *Depuis sa création en 1967, Sebia porte une attention particulière au diagnostic et au suivi du myélome. Notre position de leader dans ce domaine est le résultat d'une volonté d'innovation permanente afin d'aider les laboratoires dans leurs activités quotidiennes,* dit Benoit Adelus, PDG de Sebia. *Le partenariat avec Abingdon Health donne à tous les petits laboratoires et les laboratoires de taille moyenne la capacité de réaliser eux-mêmes les tests FLC, avec un dispositif à la fois simple et d'excellente qualité* ».

Le MM est un cancer de la moelle osseuse, dû à la prolifération de cellules plasmatiques myélomateuses malignes, qui diffusent vers la moelle osseuse, causant des dommages osseux et affectant


©PHOTOTAKE / BSIP

la production d'hématies saines. Ses autres cibles sont le rachis, le crâne, le bassin et les côtes. C'est un diagnostic souvent difficile car il peut être asymptomatique ou peu symptomatique à son début. Tests sanguins et urinaires sont les premières étapes d'un diagnostic complet.

Y.-M. D.

source
www.sebia.com

tuberculose

TB : tests IGRA pour tous aux USA

Qiagen a accueilli avec satisfaction la recommandation du panel d'experts américains de l'USPSTF *(US Preventive Services Task Force)*, selon laquelle les médecins des soins primaires devraient soumettre les patients adultes à haut risque d'infection tuberculeuse latente (ITL) à un test de dépistage de ce risque.

L'ITL est une période asymptomatique susceptible d'évoluer vers une tuberculose active, une infection qui devient hautement contagieuse et potentiellement létale. Les recommandations de l'USPSTF se réfèrent aux tests de détection au stade ITL, tests IGRA tel celui de Qiagen, qui ont fait preuve de fiabilité dans le dépistage de la forme latente de la TB. Ce type de tests doit même être préféré aux tests classiques chez certains patients, selon l'USPSTF. Le panel d'experts désigne la tuberculose comme une maladie importante mais accessible à la prévention [aux États-Unis] et les nouvelles recommandations sont inédites dans la mesure où elles impliquent tous les professionnels de santé dans le dépistage, notamment les praticiens de soins primaires qui doivent contribuer à [tenter de] *mettre fin à la tuberculose aux États-Unis*, selon l'analyse de Qiagen…
L'USPSTF est un groupe de travail circonstanciel *(task force)*, qui réunit des experts de la prévention médicale et des conduites médicales basées sur les preuves *(evidence-based medicine)*, chargés par le ministère américain de la Santé de publier des recommandations. Les recommandations concernant le dépistage primaire de la tuberculose au stade ITL, parue dans le *Journal of the American Medical Association* (JAMA)[1], ont remplacé les précédentes parues en 1996.
Dans ce texte, l'USPSTF note que les tests de dépistage précis sont adaptés à la détection de l'ITL : *« Ces tests incluent les tests à la tuberculine et les tests IGRA (interferon-gamma release assays), sensibles et hautement spécifiques »*[2].
Dans cette publication les experts ont choisi de cibler les praticiens de soins primaires plutôt que les agences sanitaires ou les spécialistes en maladies infectieuses, déjà motivés à la détection de la TB, de façon à amener la prévention primaire du système de santé publique au niveau des soins primaires, selon l'USPSTF.

Y.-M. D.

© António Duarte/fotolia.com

notes
1. JAMA. 2016;316(9):962-969.doi:10.1001/jama.2016.11046.
Lien : http://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2547762
2. La FDA a agréé deux IGRA : QuantiFERON-TB Gold (Qiagen) et T-SPOT.TB) Oxford Immunotec)

glycémie

Roche : *label mHealth Quality* pour Gluci-Chek®

Roche Diabetes Care (RDC) a obtenu la labellisation mHealth Quality, pour son application Gluci-Chek®, qui permet de compter les glucides et gérer son diabète. mHealth Quality est le premier label européen en santé mobile et connectée. Cette application a été téléchargée plus de 60000 fois depuis son lancement.

« Nous avons souhaité soumettre l'application Gluci-Chek au processus de labellisation afin de faire garantir par un tiers sa qualité de cet outil, explique Emilie Peylin, chargée de communication, RDC, qui évoque *la multitude d'applications mobiles de santé »* déjà existantes. Le label mHealth Quality analyse différents critères d'une application : analyse juridique et réglementaire, conformité éthique, sécurité du code, valeur d'usage *via* un panel d'usagers potentiels, pertinence des contenus médicaux…
Gluci-Chek permet aux patients de compter la teneur en glucides de plus de 500 plats simples ou composés, et d'ajouter leurs résultats glycémiques, leurs doses d'insuline et les événements marquants pouvant influencer leur glycémie. Une nouvelle version comporte une base alimentaire de plus de 500 aliments, de plats régionaux et internationaux ; des informations nutritionnelles mises à jour selon la table de composition des aliments Ciqual 2013® ; un journal de bord où le patient
Gluci-Chek rencontre le succès depuis son lancement en 2013, on a enregistré 60 000 téléchargements avec 92 % de *fidèles utilisateurs.*
La nouvelle version de Gluci-Chek est téléchargeable gratuitement sur l'App Store et Google Play. Elle est disponible en français et anglais.
Ce succès est dû notamment à des services originaux : des aliments présentés sous forme de fiches agrémentées de conseils diététiques, des photos permettant de visualiser le contenu de l'assiette et d'indiquer simultanément la quantité de glucides (ainsi que d'autres informations nutritionnelles : valeur énergétique, apport en protéines, lipides, fibre, sel… ; une base alimentaire personnalisable en ajoutant ses propres aliments ou plats.
Aujourd'hui, rappelle RDC, la gamme Accu-Chek® offre aux diabétiques et aux professionnels de santé des solutions innovantes pour la prise en charge pratique et efficiente du diabète : lecteurs de glycémie, dispositifs d'injection d'insuline, lancettes, systèmes de gestion des données, et programmes éducatifs qui ne sont pas les moins utiles…

Y.-M. D.

©Roche_DR

Diabète : dépister autrement

Dans une étude publiée par les *Proceedings of National Academy of Sciences* (PNAS), des chercheurs israéliens (Ruth Shemer, Hebrew University ; Benjamin Glaser, *Hadassah Medical Center*) décrivent un nouveau test sanguin qui pourrait dépister précocement un diabète et d'autres affections.
La technique, présentée sous le titre *Identification of tissue specific cell death using methylation patterns of circulating DNA*, a été testée chez plus de 300 patients, avec des résultats positifs.
Les auteurs expliquent que les cellules en apoptose d'un organe relarguent de l'ADN dans la circulation, ce qui peut correspondre à une maladie au stade précoce. Le test israélien détecte dans cet ADN la méthylation, modification biochimique qui permettrait d'identifier des cellules spécifiques, du fait que l'on sait aujourd'hui détecter l'ADN circulant en provenance de divers tissus. Il s'agit d'une technique sensible pour détecter l'apoptose cellulaire de tel tissu, disent les auteurs, outre le diabète, ils citent : la pancréatite, le cancer du pancréas, le traumatisme crânien et la sclérose en plaques.
Source : Diabetes.co.uk

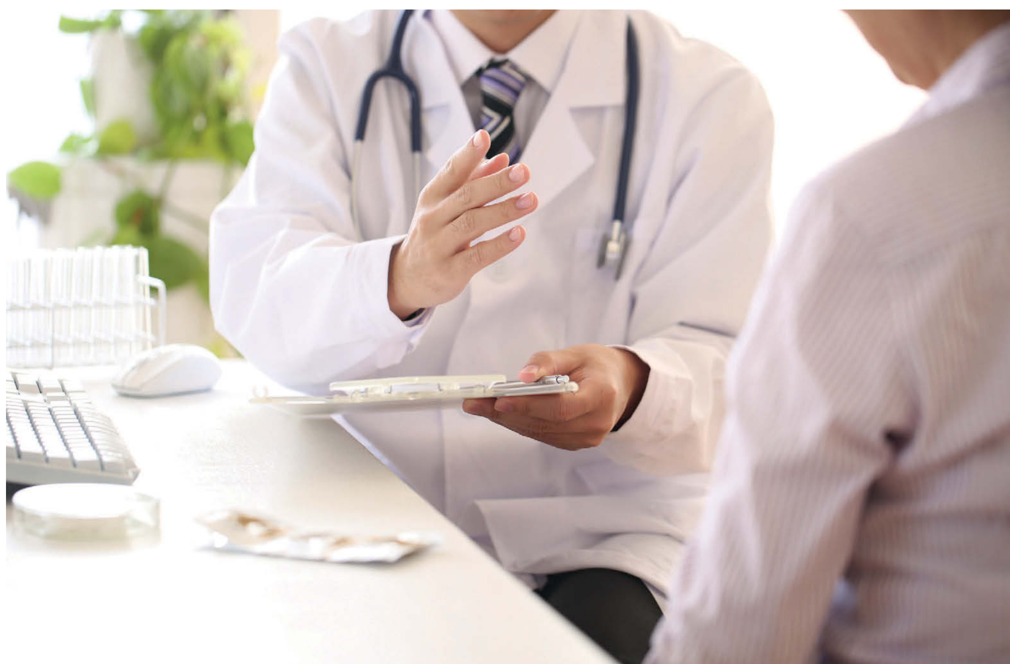
vaccinologie

Pourquoi les parents refusent les vaccinations

Comme la France, les USA connaissent le vaccino-scepticisme, voire l'antivaccinalisme, des parents qui refusent de faire vacciner leurs enfants. Les pédiatres américains rencontrent de plus en plus de familles "*refusantes*".

Une enquête de 2013 (publiée *on line* le 29 août par *Pediatrics*) révèle que les familles ne voient pas l'utilité des vaccinations et que près de 87 % des pédiatres ont été confrontés au refus de la vaccination, ils n'étaient que 75 % dans l'enquête de 2006. Les trois quarts des parents disent que les vaccins sont inutiles parce que les maladies qu'on veut prévenir ont été éliminées des USA !
Du fait que ces maladies sont éliminées (des USA)*, les gens ne les craignent plus, alors que nombre de celles-ci sont dépendantes d'un voyage aérien, et ils ne semblent pas réaliser que ces maladies existent en d'autres lieux et pourraient nous revenir,* souligne le Dr Kathryn Edwards, pédiatre, membre de la Commission des maladies infectieuses de l'Académie américaine de pédiatrie (AAP), l'un des auteurs de la nouvelle enquête diligentée par l'AAP.
Le nombre de pédiatres qui préfèrent congédier les parents refusants augmente : 6 % en 2006, 12 % en 2013. Pour l'AAP, les pédiatres doivent se montrer patients avec ces parents-là plutôt que de *leur fermer leur porte* (sic). Pour le Dr Edwards, il s'agit que l'importance des vaccinations soit comprise et que leurs questions sur la vaccination trouvent des réponses.
Les raisons des parents pour refuser la vaccination ont évolué ces dernières années, selon l'AAP. En 2006 les trois quarts évoquaient le risque d'autisme [rumeur venue de Grande Bretagne, démentie depuis] ou d'effets indésirables sévères. En 2013, ils citent plutôt la sécurité des vaccins. La proportion de ceux qui estiment leur enfant trop jeune pour être vacciné ou le désagrément de multiples vaccins s'est réduite. Ce qui domine ce sont les parents qui estiment inutile de vacciner contre des maladies [qu'ils croient] disparues : ils sont 12 % de plus en 2013. En fait, selon l'enquête, cette croyance résulte… d'une politique vaccinale réussie, la génération actuelle de parents ne croit plus au danger de ces maladies prévenues par la vaccination, alors que le risque de les contracter persiste, aux USA, en tant que maladies importées ou transmises par des enfants non vaccinés.
L'AAP recommande à ses adhérents de discuter avec les parents plutôt que de les renvoyer et diffuse des listes d'arguments opposables : *geste civique* qu'est la vaccination (participer à la couverture vaccinale nationale), mise en danger des enfants non vaccinés, etc.

Y.-M. D.


© kazoka303030/Fotolia.com

nutrition

Manger végétarien, est-ce plus sain ?

On dit que les végétariens sont en meilleure santé que les *carnivores*, les mangeurs de viande, mais une nouvelle étude basée sur une observation de dix ans indiquerait qu'il n'y a pas de différence entre ces sujets concernant le risque cardiovasculaire.



©1veradimov/fotolia.com

« Je dirais qu'un régime végétarien est inutile pour prévenir le risque cardiovasculaire », dit le Dr Hyunseok Kim, investigateur principal (*Rutgers New Jersey School of Medicine*, Newark) : le bénéfice du régime végétarien pourrait être moindre par rapport à la croyance populaire. D'après l'étude nutritionnelle NHANES[1], comparant la santé de végétariens et de *carnivores*, les végétariens sont plus minces (moins souvent en surpoids) mais leur risque cardiovasculaire global n'est pas réellement différent, notent les auteurs de l'étude : *« Les adeptes du régime végétarien ont bien un moindre risque d'obésité, d'hypertension artérielle et de syndrome métabolique »*, dit Hyunseok Kim, facteurs de risque cardiovasculaire. Mais il y aurait un biais : les végétariens sont souvent plus jeunes et plus souvent des femmes, donc encore à moindre risque cardiovasculaire.

Les critères de comparaison ont retenu obésité, tour de taille *(waist circumference)*, tension artérielle et syndrome métabolique (hypercholéstérolémie+hyperglycémie), et pris en compte les critères de l'étude épidémiologique permanente de Framingham [débutée en… 1948], qui inclut comme facteurs de risque cardiovasculaire genre, âge, cholestérolémie, tension artérielle et tabagisme, permettant de prédire le risque à 10 ans. Sur cette base, le risque des végétariens était de 2,7, celui des non végétariens de 4,5, différence non significative, selon les auteurs.

Ces résultats préliminaires présentés au congrès de l'*American College of Gastroenterology* à Las Vegas seront publiés dans une revue de référence. Résultats contestés par une nutritionniste, Connie Diekman (Washington University, Saint-Louis), les jugeant en contradiction avec les *Dietary Guidelines* 2015 officielles et la position de l'*Academy of Nutrition and Dietetics*, et selon lesquelles consommer des fruits, des légumes et des céréales est associé à un moindre risque.

Sans convertir les gens au *veganism*, il s'agit de les encourager à adopter un régime qui s'approche au plus près de certaines habitudes alimentaires du végétarien.

Y.-M. D.

note

1. National Health and Nutrition Examination Survey, 2007-2010, incluant 12 000 adultes de 20 ans et plus : 263 (2,3 %) suivaient un régime végétarien.

source

HealthDay News.

Responsabilité des communes pour l'accès aux défibrillateurs

Du fait que 50 000 à 60 000 personnes décèdent chaque année d'une fibrillation cardiaque, la France s'est engagée depuis 2007 dans une campagne d'installation de défibrillateurs cardiaques externes (DCE). Quelle est la responsabilité des communes en matière d'accès aux défibrillateurs, leur installation, leur entretien et l'information du public ? Selon le ministère de l'Intérieur, leur installation décidée par le maire s'inscrit dans le cadre de ses pouvoirs de police administrative, selon le Code des collectivités territoriales, qui dit qu'il doit *« pourvoir d'urgence à toutes les mesures d'assistance et de secours »*. L'utilisation de ces pouvoirs est susceptible d'engager la responsabilité du maire d'après le Code pénal. Or, aucune loi n'impose au maire l'installation de défibrillateurs.

La responsabilité pénale d'un maire ne saurait être engagée que si le maire ayant fait installer un défibrillateur n'avait pas veillé à son fonctionnement, à son entretien. Les conséquences d'une défaillance imputable à l'appareil ne pourraient engager la responsabilité du maire que si celui-ci n'a pas accompli les démarches nécessaires pour l'installation et l'entretien par un professionnel.

Prévention de l'allergie à l'ambroisie

Selon une estimation, 15 % de la population est exposée à l'ambroisie, 20 % y sont allergiques, cette plante invasive hyperallergénique est présente dans de nombreuses régions et se propage rapidement sur le territoire français malgré les efforts engagés par le Plan national santé environnement (PNSE). Parmi ses actions il y a la création de l'Observatoire des ambroisies (2011) confié à l'Institut national de la recherche agronomique (INRA), notamment chargé decoordonner des actions locales et nationales de prévention, de lutte, de formation et d'information. Une première cartographie nationale de la présence de la plante, déclinée régionalement, a été réalisée en 2011. Sa mise à jour met en évidence la progression de l'ambroisie dans nombre de régions.

Le ministère de la Santé a inscrit la lutte contre cette plante dans le PNSE quinquennal. Un cadre juridique organisant la lutte nationale est à l'étude par les ministères concernés (Santé, Agriculture, Développement durable, Décentralisation, Intérieur). Ces dispositions sont en cohérence avec celles qui sont prises au niveau européen.

VIH/sida

Autotest VIH : plus accessible, moins de TVA, SVP !


© Andrey Popov/Fotolia.com

Pour les associations AIDES et HF Prévention dans un communiqué, pour intensifier le dépistage il faut s'en donner les moyens, notamment en attribuant à AutotestVIH® une TVA adaptée, sa dotation aux associations de patients et un accès libre en pharmacie.

En décembre 2014, le ministère de la Santé abaissait la TVA sur le préservatif de 7 % à 5,5 % au lieu de l'augmentation prévue de 10 %. Nouveau moyen de prévention du sida, l'autotest de dépistage du VIH (Nephrotek) est disponible depuis le 15 septembre 2015 en pharmacie.
On constate[1] qu'il touche une population qui ne se serait pas dépistée et dont plus d'un tiers en fait son premier dépistage. Les premières découvertes de séropositivité *via* l'autotest ont été confirmées en centre de dépistage ou service de maladies infectieuses. L'autotest apparaît complémentaire de *l'offre classique* : LBM, centres de dépistage, TROD par les associations.
Reste le principal frein à sa diffusion : son coût et son accessibilité. Avec un prix moyen en pharmacie de 25 à 28 euros, il n'est pas à la portée de tous. Il serait logique, comme pour le préservatif, qu'il bénéficie d'une TVA réduite. Pour une plus large diffusion, pour un impact accru, pour renforcer la prévention du VIH/sida, sa TVA devrait être de 5,5 %.
Par ailleurs, indiquent AIDES et HF Prévention, nous nous trouvons toujours en attente du déblocage de la dotation à nos associations, pour mise à disposition gratuite des autotests auprès des publics les plus exposés, comme depuis juin 2008 le sont certains médicaments de *médication officinale*, en libre accès publics en officine. Actuellement seuls les tests de grossesse et d'ovulation peuvent être présentés en accès direct (selon l'article R. 5125-9 du Code de la santé publique).
Visibilité et accès à l'autotest de dépistage doivent aussi être plus simples en pharmacie, pour faciliter sa visibilité - placé à l'officine à côté des préservatifs - et sa délivrance - en évitant d'avoir à le demander à voix haute au pharmacien. Il faut à l'autotest VIH un accès libre en pharmacie, disent les deux associations. ❙

Y.-M. D.

note
Enquête Illicopharma.com, septembre 2015-mars 2016 chez 909 utilisateurs

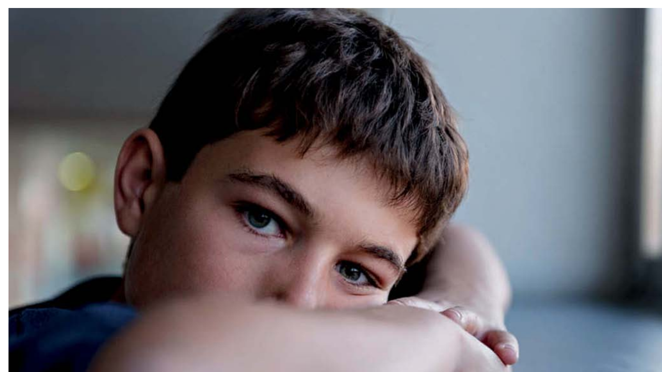
médicosocial

Mise en place d'un dispositif d'indemnisation des victimes de la Dépakine®

L'affaire de la Dépakine® a incité le ministère à publier des données pharmacologiques et à prévoir un tel dispositif conforme à l'ampleur du problème.

Le ministère des Affaires sociales et de la Santé a annoncé, le 24 août 2016, des mesures de prise en charge médicale et d'indemnisation des victimes de l'exposition à l'acide valproïque (Dépakine® et dérivés), de prévention et de précaution vis-à-vis du risque dû à la prise de ces médicaments par les femmes enceintes traitées pour épilepsie et troubles apparentés.
On note ainsi :
- l'organisation dans les 6 mois d'un protocole de dépistage des enfants exposés *in utero* à l'acide valproïque justifiant la prise en charge par l'Assurance maladie des soins aux patients identifiés ;
- l'ouverture d'un dispositif d'indemnisation pour les victimes, qui sera voté au Parlement d'ici la fin de l'année dans le cadre des lois financières ;
- le renforcement de l'information sur ce type de médicaments pris au cours de la grossesse : un pictogramme indiquant le danger de son utilisation pendant la grossesse sera apposé dans les 6 mois sur les boîtes de médicaments en plus des précautions déjà existantes.

Il s'agit, on l'a compris, de renforcer la mise en garde sur le risque tératogène de cette molécule, risque dont la communication a été négligée autant par les autorités que par le corps médical[1].


© fresnel6/Fotolia.com

Ces mesures interviennent à la suite d'une étude réalisée par l'ANSM et la CNAMTS et évoquée dans un communiqué du ministère le 24 août 2016.
L'acide valproïque est un traitement de l'épilepsie. Il peut aussi être prescrit en traitement des troubles bipolaires. Utilisé par une femme enceinte, il peut provoquer des malformations congénitales chez l'enfant telle une anomalie de fermeture du tube neural (AFTN) ou une propension aux troubles du spectre autistique (TSA)…. ❙

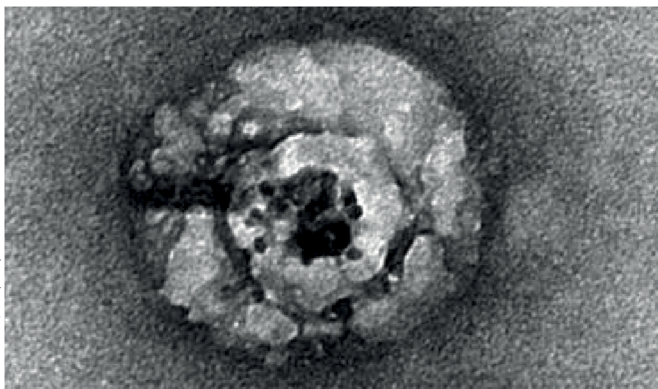
Y.-M. D.

note
1.http://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Nouvelles conditions-de-prescription-et-de-delivrance-des-specialites-a-base-de-valproate-et-derives-Depakine-R-Depakote-R-Depamide-R-Micropakine-R-et-generiques-du-fait-des-risques-lies-a-leur-utilisation-pendant-la-grossesse-Lettre-aux-professionnels-de-sante

hépatologie

Première française/mondiale : le *portrait* du VHC

Une équipe du CHRU de Tours[1] a publié dans *Gut* ce qui est annoncé comme le premier cliché du virus de l'hépatite C (HVC), obtenue avec le microscope électronique à transmission après immunocapture, à partir du sang de patients porteurs d'une hépatite C.


© E. Piver et al, Gut (2016)

Ces clichés exceptionnels révèlent l'organisation ultrastructurelle du VHC. Les particules virales, disent les auteurs, sont associées à des composés lipidiques de nature VLDL (*very low density lipoproteins*) chez les porteurs chroniques, particules hybrides (les lipo-viro particules/LVP) riches en triglycérides et renfermant l'ARN viral, la capside protéique, les glycoprotéines d'enveloppe E1E2 et les apoliprotéines B et E. Néanmoins, disent les auteurs, leur organisation structurelle spécifique reste maintenant à déterminer. Ils ont développé, expliquent-ils, une stratégie de préparation d'un échantillon viral qui préserve la structure native des LVP, ce qui a facilité leur caractérisation morphologique précise.

Utilisant l'immunocapture spécifique des particules sur le microscope électronique à transmission (MET), ils ont pu caractériser la morphologie précise de celles-ci. La LVP consiste en une nucléocapside entourant une partie centrale dense, présumée contenir le génome du VHC, entourée d'une couche circulaire irrégulière, probablement composée de lipides. Le contenu en lipides peut déterminer la taille des particules. Ces particules portent E1E2, apo B et E. Les résultats de l'équipe de Tours suggèrent que ces VLP circulent dans le sérum des patients sous forme d'une population mêlée, comportant des particules *lipoprotéines-like* et des particules virales complètes.

Les auteurs concluent : 25 ans après la découverte du virus de l'hépatite C, cette étude fournit une information sur l'organisation précise de la morphologie des particules virales ; il est remarquable que nos images MET confirment totalement l'ultrastructure des LVP, *prédites* (*sic*) par plusieurs auteurs, presque exclusivement à partir du résultat d'études de biologie moléculaire.

Y.-M. D.

source

Gut, doi:10.1136/gutjnl-2016-311726, on line 11/10/2016.

note

1. Eric Piver, Audrey Boyer, Julien Gaillard, Anne Bull, Elodie Beaumont, Philippe Roingeard, Jean-Christophe Meunier (auteur correspondant : jean.meunier@univ-tours.fr). INSERM U966, Faculté de médecine, Université François Rabelais et CHRU de Tours ; Biochimie & biologie moléculaire, CH Trousseau ; Plate-Forme IBiSA des microscopies, PPF ASB, Université François Rabelais ; Liang Laboratory, Liver Diseases Branch, NIDDK, NIH, Bethesda, USA.

Travail soutenu par la Région Centre et l'Agence nationale pour la recherche sur le sida et les hépatites virales.

Pigeons voyageurs et influenza aviaire

L'élevage des pigeons voyageurs expose-t-il à un risque d'influenza aviaire ? En tout cas, rappelait récemment le sénateur Philippe Leroy au ministre de l'Agriculture, ce soupçon a mis en danger la *colombiculture* par un arrêté du 27/11/2014 qualifiant le niveau de risque d'influenza aviaire hautement pathogène : depuis, la Société nationale de colombiculture n'est plus en mesure d'organiser expositions ou concours de pigeons ! C'est durant l'hiver 2014-2015 que des cas d'influenza aviaire dans la faune sauvage et les élevages en Europe ont été mis en évidence, le risque d'épizootie d'influenza aviaire hautement pathogène (IAHP) a été qualifié de *modéré* par l'arrêté de 2014, des mesures de surveillance et de prévention étant mises en œuvre dès le 4/12/2014. Interdisant ou limitant les rassemblements d'oiseaux, elles visaient la protection des élevages français d'une contamination par les oiseaux sauvages. Aucun cas d'IAHP n'a été mis en évidence en France au cours de l'hiver 2014-2015. Le risque d'IAHP est *négligeable* (arrêté ministériel, 12/5/2015). L'interdiction de rassemblements de pigeons a donc été levée.

agenda

Pittcon Conference/Expo
5-9/3/2017
Atlanta
www.pittcon.org

ArabLab
20-23/3/2017
Dubai
www.arablab.com

Microbiology Society Conference
3-6/4/2017
Edimbourg
www.microbiologysociety.org/

Société française d'informatique de laboratoire
Chambéry
9-10/3/2016
www.sfil.asso.fr

ISN/*World congress of nephrology*
21-25/4/2017
Mexico
www.theisn.org

ECCMID/European congress of clinical microbiology & infectious diseases
European society of clinical microbiology & infectious diseases (www.escmid.org)
22-25/4/2017
Vienne (Autriche)
www.eccmid.org/eccmid_2017

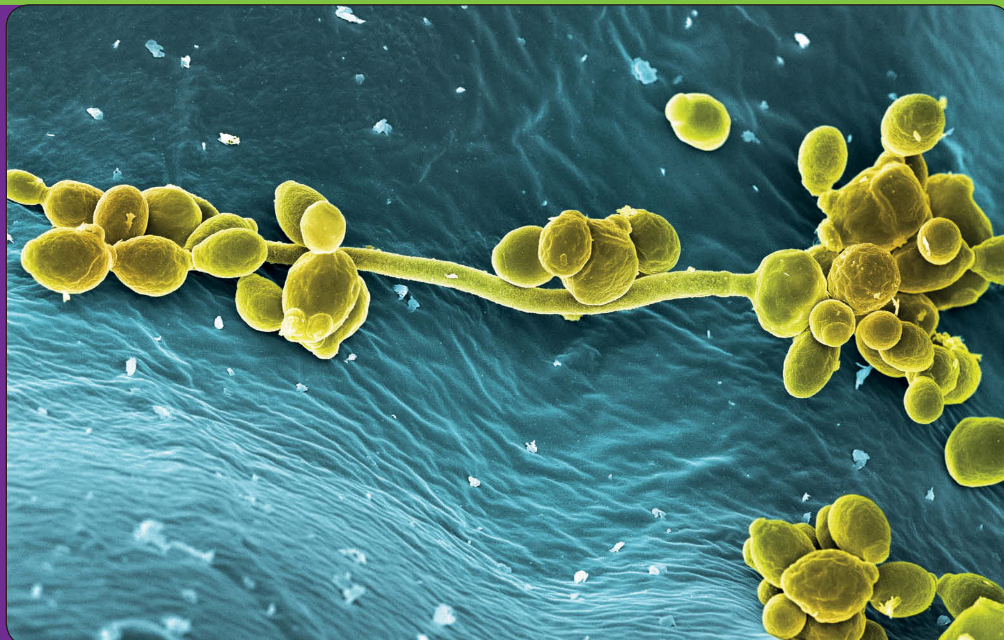
Skin allergy meeting/ESCD
27-29/4/2017
Zurich
www.eaaci.org/sam2017

ISCT 2017
International society of cell therapy
3-6/5/2017
Londres
www.celltherapysociety.org - @ISCTglobal

ISLH/*International society of laboratory hematology*
4-6/5/2017
Honolulu
www.islh.org

Paris Healthcare Week
16-18/5/2017
Paris/Porte de Versailles
www.pgpromotion.fr

Les champignons impliqués dans les infections fongiques invasives (IFI) sont nombreux et l'incidence de ces infections varie selon l'agent fongique en cause.
Les IFI concernent des patients à risque, le risque étant inhérent au type de service dans lequel ils sont hospitalisés (réanimation médicale ou chirurgicale, onco-hématologie, greffes, néonatalogie) et aux facteurs iatrogènes auxquels ils sont exposés (antibiothérapie, chimiothérapie, cathétérismes veineux centraux, traitements immunosuppresseurs).



| *Candida albicans*

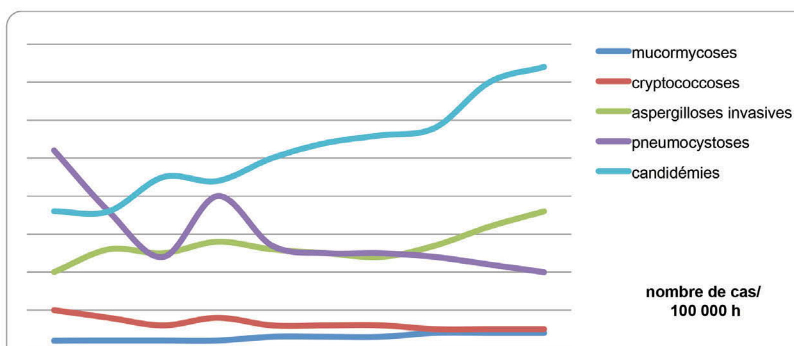
Actualités sur l'épidémiologie et le diagnostic des infections fongiques invasives

Incidence des IFI

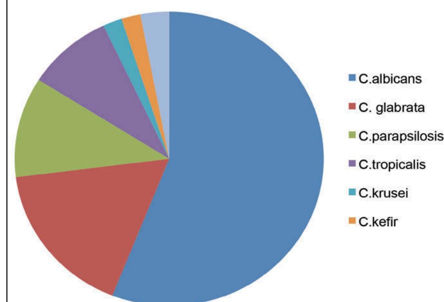
L'incidence des IFI est peu élevée et stable pour les cryptococcoses et les mucormycoses mais elle est plus importante pour les aspergilloses invasives et surtout pour les candidémies *(figure 1)*.

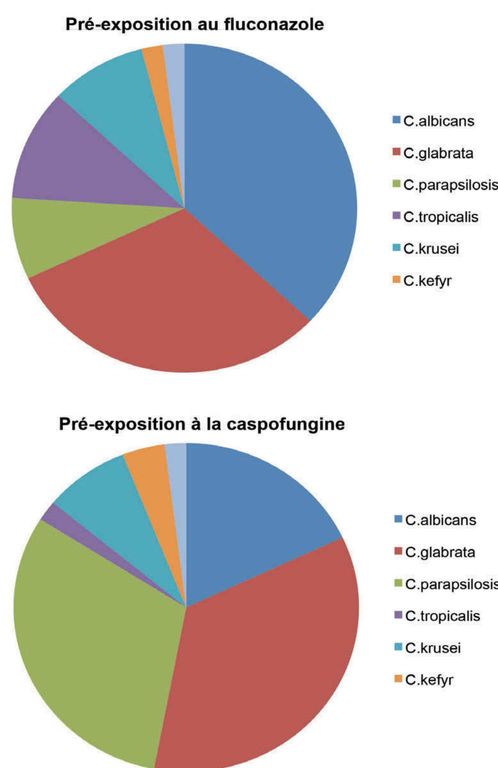
Concernant les candidémies, si *Candida albicans* est toujours l'espèce la plus fréquemment impliquée dans les IFI (56 % des cas) d'autres espèces sont également isolées, certaines de plus en plus souvent (*C. glabrata*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. krusei*, *C. kefir*) *(figure 2)*.

| Figure 1. incidence des infections fongiques invasives en France (2001-2010)



| Figure 2. distribution des espèces de *Candida* isolées des candidémies





| Figure 3. Distribution des espèces de *Candida* en fonction d'une pré-exposition aux antifongiques

© DR B.SENDID

La distribution des espèces de *Candida* est liée à l'âge des patients, aux pathologies sous-jacentes éventuelles, au type de service dans lequel ils sont hospitalisés. L'influence d'une pré-exposition aux antifongiques (fluconazole, caspofungine) est un élément important de l'émergence de certaines espèces *(figure 3)*.

La résistance aux antifongiques des *Candida* semble se stabiliser vis-à-vis du fluconazole mais augmente pour les échinocandines, *C. glabrata* représentant 74 % des isolats résistants. La multirésistance à l'heure actuelle concerne moins de 1 % des isolats.

Le niveau de résistance acquise aux antifongiques des *Candida* impose, lors des infections invasives, la détermination systématique de la sensibilité à ces molécules, particulièrement en cas d'exposition préalable.

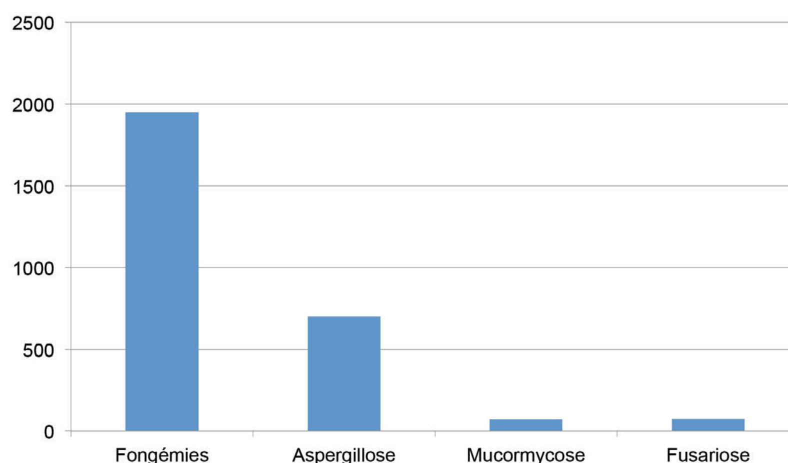
L'aspergillose invasive est la plus fréquente des infections invasives à champignons filamenteux *(figure 4)*.

C'est une infection dont le pronostic reste sombre avec un taux de mortalité à 3 mois actuellement en diminution mais toujours élevé (44,8 %).

La prévalence des aspergilloses invasives est en France, en moyenne, de 0,27‰ admissions mais varie selon les populations étudiées. Elle est plus importante en hématologie qu'en transplantation. Par ailleurs en hématologie elle varie selon le type de greffe (allogreffe > autogreffe) et le type d'hémopathie (LAM > LAL > SML). En transplantation la prévalence n'est pas non plus homogène, le risque étant plus important lors des greffes poumons/cœur que lors des greffes de rein.

La résistance aux azolés d'*Aspergillus fumigatus*, liée à des mutations au niveau du gène *Cyp*51 et de son promoteur, varie selon le type de service (1-15,9 % en hématologie, 4,5-8 % chez les patients atteints de mucoviscidose, 4,5 % en réanimation) mais ne cesse d'augmenter (selon des études américaines et européennes).

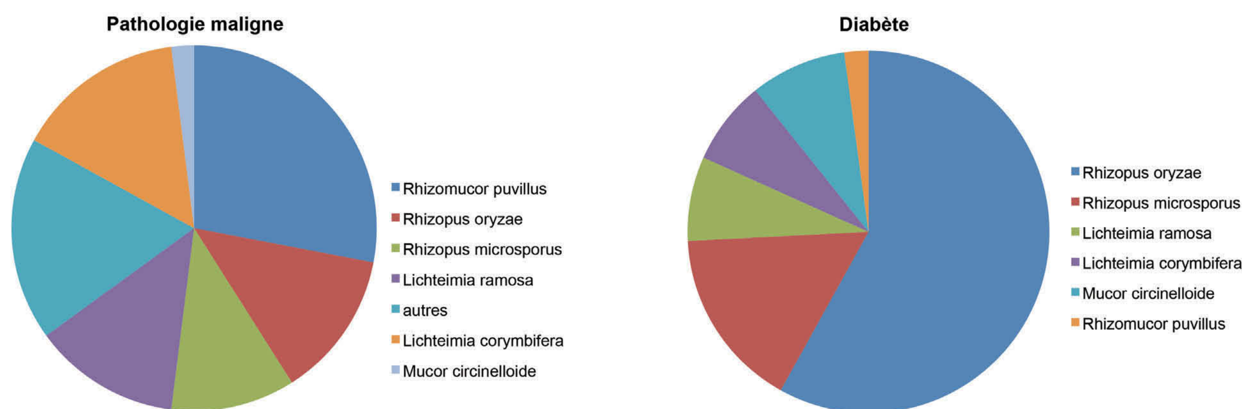
Les zygomycoses sont dues à des champignons filamenteux de l'environnement, la contamination se faisant par inhalation, ingestion ou inoculation cutanée.



| Figure 4. Répartition des cas d'infections invasives à champignons filamenteux (données RESSIF 2012-2014)

© RESSIF 2012-2014

| Figure 5. Espèces impliquées dans les zygomycoses en fonction de la pathologie sous-jacente (données RESSIF 2012-2014)



© RESSIF 2012-2014

Ces IFI surviennent au sein de population à risque (hémopathies malignes, transplantation d'organe, diabète déséquilibré, traumatisme grave avec exposition massive, brûlés). Les formes cliniques observées (pulmonaires, rhino cérébrales, atteinte des tissus mous, disséminées) dépendent de la pathologie sous-jacente de même que l'identité des espèces impliquées *(figure 5)*.

Diagnostic au laboratoire des IFI

Un test moléculaire automatisé (test T2MR) est actuellement en développement pour la détection des candidémies. Une évaluation de ce test a été effectuée en comparaison aux hémocultures et a montré (sur un effectif faible) sa bonne sensibilité supérieure à celle des hémocultures *(tableau I)*.
Ce test rapide (< 4,5 h contre 5 jours en moyenne pour les hémocultures), qui permet la détection précoce de l'ADN fongique des principales levures responsables de candidémies (*C. albicans*, *C. tropicalis*, *C. glabrata*, *C. parapsilosis*, *C. krusei*) devrait améliorer la prise en charge des patients.
Son positionnement par rapport aux outils actuels (hémocultures, β 1,3 glucanes) est à préciser, le coût du test (300 euros/test) étant un facteur pour le moment limitant.

Tableau I - Sensibilité du test T2MR dans le diagnostic des candidémies

Pathologie en cause	T2MR Candida	Hémocultures	Total des infections à *Candida*
Candidémies	31	33	33
Candidoses invasives	12	0	12
Candidoses invasives probables ou suspectes	10	0	10
Total des cas	53	33	55
Sensibilité	96,4 %	60 %	

©NEELY ET AL. SCIENCE TRANSLATIONAL MEDECINE 2013

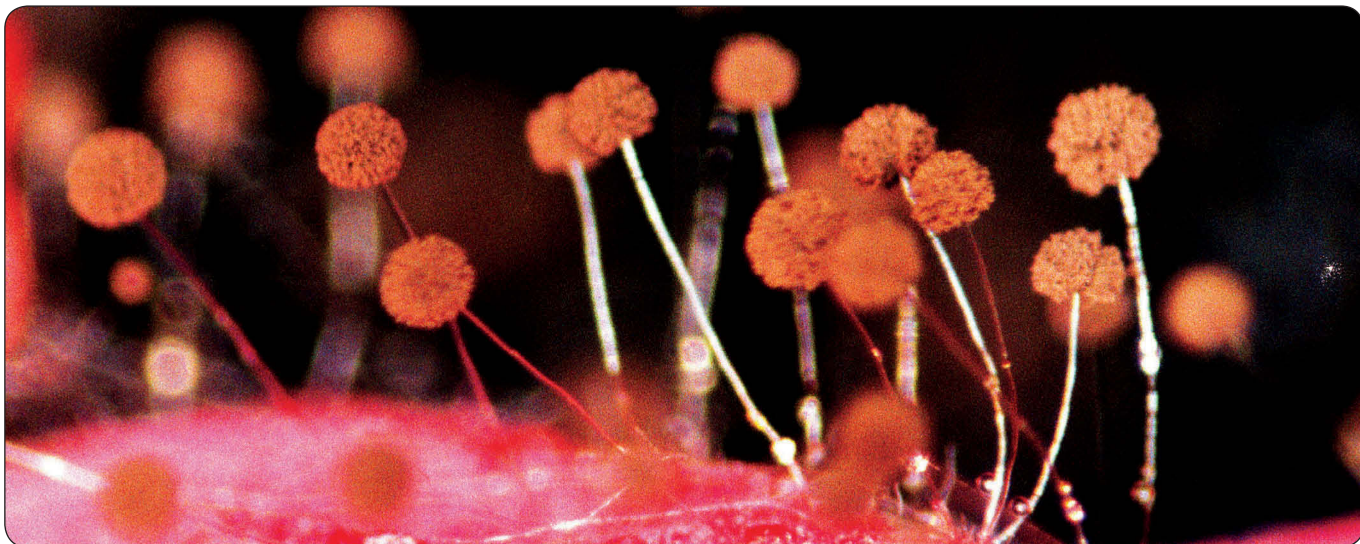
La détection d'ADN circulant par q-PCR des zygomycoses a fait l'objet de plusieurs études (une étude rétrospective sur 10 patients avec mucormycoses prouvées, une autre étude du réseau RESSIF avec 25 patients confirmés de mucormycoses).
En termes de sensibilité la détection de l'ADN fongique par q-PCR s'est révélée être satisfaisante (81 %) et l'intérêt de cette détection tient en la précocité du diagnostic (PCR positive en moyenne 9 jours avant la positivité des examens mycologiques) ainsi qu'en sa valeur pronostique (taux de survie à 84 jours significativement plus élevé chez les patients ayant une PCR+ qui se négative sous traitement par rapport à ceux pour lesquels la PCR reste +).
La détection par MALDI-TOF des glycanes fongiques circulant dans le sérum est une autre technique en cours de développement pour le diagnostic des infections fongiques invasives. Cette technique nécessite un traitement préalable du sérum permettant l'obtention, d'oligosaccharides purifiés.

Conclusion

L'épidémiologie des IFI, en constante évolution, est le reflet des pratiques médicales.
Les nouveaux outils diagnostiques (moléculaires, biophysiques) nécessitent une évaluation prospective pour préciser leurs indications dans la prise en charge des patients concernés par ces infections invasives.

Déclaration de liens d'intérêt : l'auteur déclare ne pas avoir de liens d'intérêts en relation avec cet article.

sources
D'après une communication de B.Sendid – Lille
36e Réunion Interdisciplinaire de Chimiothérapie anti-infectieuse
13 décembre – Paris


© SCIMAT / BSIP

Aspergillus niger

Développements récents dans la gestion de l'aspergillose invasive et de la mucormycose

L'atteinte aspergillaire, majoritairement pulmonaire, est toujours une infection grave dont le potentiel de dissémination est important. L'incidence des aspergilloses invasives est dépendante du type de pathologie sous-jacente des patients et est particulièrement importante en onco-hématologie et en transplantation d'organes (entre 20 et 30 %).

Selon les recommandations ECIL-5 de 2013 les traitements de première intention de l'aspergillose invasive reposent sur l'utilisation des azolés et des échinocandines, la prescription d'amphotéricine B étant déconseillée.

L'isavuconazole est un nouvel antifongique à spectre large, de la classe des triazolés, actif à la fois sur les levures et les champignons filamenteux dont les *Aspergillus* et les Mucorales. Cette nouvelle molécule, disponible par voie IV et orale, de bonne biodisponibilité est une prodrogue hydrosoluble ne nécessitant pas de cyclodextrine et n'étant donc pas contre-indiquée en cas d'insuffisance rénale.

Une étude (SECURE) sur l'effet du traitement par isavuconazole *versus* voriconazole sur la mortalité à J42 des patients ayant une aspergillose invasive probable ou prouvée a montré un très léger bénéfice de l'isavuconazole (18,6 % de mortalité *versus* 20,2 % pour le voriconazole), donc pas de réelle différence en termes d'efficacité.

Cette même étude a en revanche montré qu'en termes de tolérance les malades recevant de l'isavuconazole ressentaient moins d'effets indésirables, en particulier moins de perturbations de la fonction hépatique et moins d'atteintes cutanées, que ceux traités par voriconazole.

Les mucormycoses sont observées essentiellement chez des patients atteints d'hémopathies malignes. L'atteinte initiale, le plus souvent sinusienne, est suivie d'une extension polyviscérale avec dissémination des filaments (cerveau, poumon, rate, foie, rein).

Un diagnostic précoce de ces mucormycoses est possible par détection de l'ADN fongique par PCR ciblant les genres *Rhizomucor*, *Lichtheimia, Mucor* et *Rhizopus.*

Les recommandations de traitement des mucormycoses consistent d'une part en la chirurgie (forme pulmonaire) et en l'utilisation d'antifongiques (Amphotéricine B liposomale recommandée en 1re ligne).

Une étude d'efficacité (Etude 0103) de l'isavuconazole dans les mucormycoses chez 37 patients n'a pas montré de supériorité de cette molécule par rapport à l'amphotéricine B.

Conclusion

Les aspergilloses sont toujours des infections très sévères chez les patients immunodéprimés dont le diagnostic est toujours difficile.

Le traitement recommandé en 1re intention est le voriconazole mais l'isavuconazole est aussi efficace et mieux toléré.

L'incidence des mucormycoses est en augmentation. Le traitement doit s'appuyer sur une stratégie globale comprenant un traitement chirurgical et un traitement antifongique précoce et une réduction de l'immunosuppression.

Déclaration de liens d'intérêt : l'auteur déclare ne pas avoir de liens d'intérêts en relation avec cet article.

source
D'après une communication de R.Herbrecht- Strasbourg
36e Réunion Interdisciplinaire de Chimiothérapie anti-infectieuse
13 décembre - Paris

Intérêt des biomarqueurs dans le diagnostic des infections fongiques

Le diagnostic des IFI, particulièrement pour certains agents fongiques est toujours difficile. Parmi les outils disponibles pour le diagnostic des ces IFI, les biomarqueurs sont des outils récents dont l'utilisation est à ce jour discutée.

Que peut-on attendre d'un biomarqueur pour le diagnostic des IFI ?

Pour qu'un biomarqueur ait un intérêt il faut qu'il soit un outil diagnostique performant permettant d'affirmer ou d'infirmer une IFI. Il doit également être un outil de surveillance des patients à haut risque d'IFI favorisant un diagnostic plus précoce et une rationalisation de l'utilisation des antifongiques. En étant un marqueur pronostique le biomarqueur doit permettre également d'identifier les IFI les plus sévères. Enfin il peut être un outil de suivi thérapeutique.

Quels sont les biomarqueurs disponibles ?

Deux types de biomarqueurs sont actuellement disponibles.

Les antigènes polysaccharidiques sont des marqueurs libérés par les champignons lors de l'infection. Ils peuvent être spécifiques (antigène galactomannane des *Aspergillus* spp., l'antigène GXM de *Cryptococcus neoformans* et l'antigène mannane des *Candida* spp.) ou panfongique (β[1-3] D glucane, composant majeur de la paroi fongique d'un grand nombre d'espèces).

L'ADN fongique est un marqueur qui peut être détecté par des PCR spécifiques (*Aspergillus*, *Pneumocystis*, Mucorales) ou par des PCR « panfongique ».

Des kits standardisés sont disponibles actuellement pour la recherche de ces biomarqueurs (β[1-3] Dglucane et PCR spécifique).

Le β[1-3] Dglucane est détectable dans le sérum au cours des infections dues aux levures (*Candida* spp., *Trichosporon* spp.) à *Pneumocystis jirovecii* et à certains champignons filamenteux (*Aspergillus* spp., *Fusarium* spp., *Paecilomyces* spp., S*cedosporium* spp., *Histoplasma capsulatum*). En revanche ce biomarqueur est peu ou pas détectable au cours des infections dues à *Cryptococcus neoformans* et aux Mucorales.

La détection du β[1-3] Dglucane est possible grâce au test standardisé Fungitell®. Ce test colorimétrique assez délicat ne doit être effectué que sur le sérum et le LCR et pas sur les urines ou le LBA. Le seuil de positivité du test est 80 pg/ml et des interférences sont possibles rendant l'interprétation difficile (existence de β[1-3] Dglucane exogène et interférences optiques en présence de sérums hémolysés, lipémiques ou ictériques).

Des réactivités croisées avec des substances d'origine iatrogène sont également possibles chez des sujets recevant des immunoglobulines IV ou des produits dérivés du sang, entraînant de fausses positivités du test.

Le test Fungitell® est un marqueur précoce des pneumocystoses pulmonaires au cours desquelles des taux sériques élevés de β[1-3] Dglucane sont détectés (> 500 pg/ml)

Une étude observationnelle a été effectuée entre 2011 et 2015 à l'hôpital Necker chez 143 patients ayant une IFI prouvée ou probable afin de déterminer la fréquence de positivité du β[1-3] Dglucane au moment du diagnostic et d'étudier la cinétique de ce biomarqueur pendant le traitement.

Parmi ces 143 patients, 45 avaient une aspergillose invasive (pulmonaire, cérébrale ou osseuse), 49 une candidémie invasive (candidémie, endocardite, spondylodystite) et 49 avaient une IFI rare (cryptococcose, infections à levures rares, Fusariose, Mucormycose).

Les résultats de cette étude ont mis en évidence une positivité du test dans environ 60 % des cas quel que soit le type d'IFI. Cette étude n'a pas montré de différence en fonction du type de population (adulte *versus* enfant), du type d'infection ou des comorbidités associées.

L'étude a également montré que toutes les candidémies à *C. albicans* étaient associées à la présence de β[1-3] Dglucane contrairement aux candidémies dues à des espèces non-*albicans*.

En pratique

Concernant l'utilisation de ce biomarqueur, les sources potentielles de fausses positivités doivent être considérées avant sa prescription et pour son interprétation.

Le β[1-3] Dglucane n'est pas un marqueur précoce des aspergilloses invasives et des candidémies invasives mais son dosage au cours du traitement des IFI documentées semble intéressant bien que cela soit à confirmer.

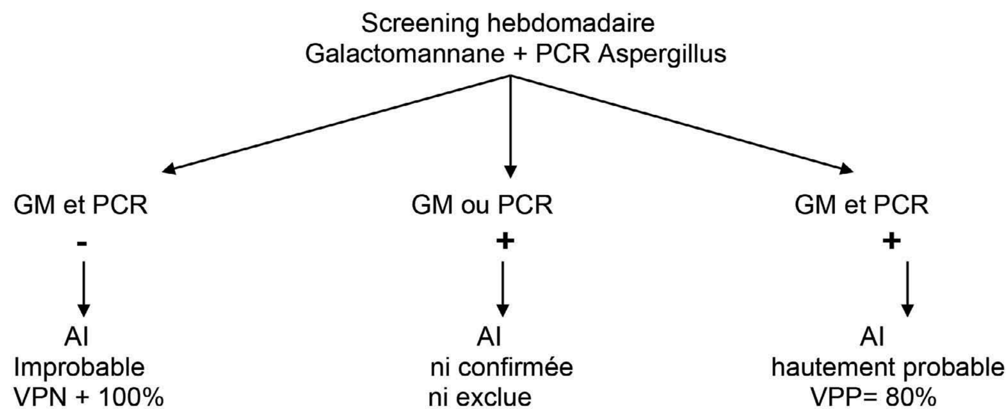
Ce biomarqueur a un intérêt en pédiatrie car sa recherche nécessite de petits volumes de sang et de LCR et peut permettre de confirmer des diagnostics difficiles (méningo-encéphalites).

Enfin la recherche de β [1-3] Dglucane pour screening dans les populations à risque d'IFI (onco-hématologie, transplantation, greffés de moelle) n'est actuellement pas recommandée.

Détection d'ADN circulant

Entre 2000 et 2013 différentes études sur les performances de la PCR *Aspergillus* (qui ne détecte que l'espèce *A. fumigatus*) ont été effectuées chez des patients d'onco-hématologie, à haut risque d'aspergillose invasive. La bonne sensibilité de la technique fait de ce test en cas de résultat négatif, un bon outil pour exclure un diagnostic d'aspergillose invasive chez les patients à haut risque mais également chez les patients à plus faible risque.

| Figure 6. Stratégie diagnostique pour l'aspergillose invasive



© ARVANITIS MET COLL. CID 2015

Une stratégie diagnostique pour l'aspergillose invasive associant deux marqueurs (PCR Aspergillus et antigène galactomannane) pourrait être envisagée pour le screening hebdomadaire chez les patients à risque *(figure 6)*.

La combinaison de ces deux marqueurs semble montrer un réel intérêt par rapport à l'utilisation d'un seul marqueur (galactomannane) et met en évidence une diminution de l'incidence des aspergilloses prouvées et probables (4,2 % *versus* 13,1 %), une diminution du délai de diagnostic (13 j *versus* 20 j) et des traitements empiriques (16,7 % *versus* 27 %).

PCR mucorales et mucormycoses

Les mucormycoses sont des infections fongiques rares dont le pronostic est redoutable. Elles surviennent chez des patients immunodéprimés ou diabétiques, chez les grands brûlés ou encore après de sévères traumatismes cutanés.

Les formes cliniques sont polymorphes (rhino cérébrale, cutanée, pulmonaire ou disséminée) et le diagnostic est difficile.

La détection d'ADN circulant par PCR dans le sérum des patients suspects de mucormycoses est une amélioration diagnostique très récente.

L'ADN circulant s'avère être un marqueur très précoce ainsi qu'un marqueur pronostique utile à la surveillance des patients sous traitement curatif.

Conclusion

L'intégration des biomarqueurs dans les stratégies diagnostiques et thérapeutiques au cours des IFI devrait permettre d'améliorer la précocité du diagnostic, de mieux identifier les patients à risque et de diminuer les traitements antifongiques empiriques, de nombreuses études cliniques restant à faire en ce domaine d'investigation.

Déclaration de liens d'intérêt : l'auteur déclare ne pas avoir de liens d'intérêts en relation avec cet article

Chantal Bertholom
Professeur de microbiologie
École nationale de physique-chimie-biologie – Paris
bertholom44@orange.fr

source
D'après une communication de E.Bougnoux – Paris
59e Journée de Claude Bernard – 13 novembre 2016 – Paris

De nouveaux outils pour le diagnostic des infections respiratoires

Les infections respiratoires par leur prévalence, leur gravité et les dépenses de santé qu'elles entraînent sont un enjeu majeur de santé publique. Elles sont plus fréquentes chez les enfants que chez les adultes et constituent une cause importante de prescription inutile d'antibiotiques.
Les tableaux cliniques des infections respiratoires sont différents selon qu'elles affectent le tractus respiratoire supérieur ou inférieur, que l'atteinte des voies respiratoires concerne les bronches ou le parenchyme pulmonaire ou encore qu'il s'agisse d'infection communautaire ou acquise à l'hôpital.

PCR et infections respiratoires

Le diagnostic des infections respiratoires basses repose le plus souvent sur des arguments cliniques et radiologiques. Concernant la prise en charge des pneumonies communautaires, les investigations microbiologiques ne sont pas systématiques et l'antibiothérapie probabiliste qui est initiée est fondée sur les probabilités étiologiques découlant de la connaissance de l'épidémiologie des pneumonies et des facteurs de risque propres au patient.

Des tests diagnostiques conventionnels sont disponibles mais la sensibilité, la spécificité et le délai de réponse de ces tests ne sont pas réellement satisfaisant d'où le besoin d'un développement de tests de diagnostic rapide (tableau I).

Tableau I- Performances des tests diagnostiques conventionnels pour le diagnostic des infections respiratoires.

	Sensibilité	Spécificité	Délai de réponse
Hémocultures	1- 30 %	> 95 %	24/48 h
ECBC	30 - 60 %	50 - 85 %	24/48 h
Binax Now *S. pneumoniae*	50-80 %	> 90 %	15 min.
Binax Now *L. pneumophila*	60-90 %	> 95 %	15 min.

© Source : Alere™

Les techniques moléculaires actuellement développées (PCR simplex, multiplex et plateformes) constituent un progrès important pour le diagnostic des infections respiratoires correspondant aux besoins et attentes des cliniciens.
Les plateformes multiplex actuellement disponibles (*BioFire Film array respiratory panel* ou Cepheid Xpert) permettent de distinguer rapidement les infections virales des infections bactériennes favorisant ainsi la mise en place d'une stratégie thérapeutique ciblée précocement sur le pathogène responsable avec pour conséquence une pression moindre de sélection des antibiotiques ainsi qu'un moindre développement de la résistance et un meilleur pronostic pour le malade.

Les performances des plateformes multiplex automatisées actuellement disponibles sont très intéressantes. Les panels respiratoires de ces plateformes comprennent les agents pathogènes les plus fréquemment impliqués dans les infections respiratoires. Cette approche par panel et syndrome couplée à une technologie innovante présente de nombreux intérêts. Elle permet, à partir d'un seul et unique prélèvement (écouvillon nasopharyngé), la détection et l'identification simultanée de nombreux pathogènes avec des niveaux de spécificité élevés et un rendu des résultats dans des délais très courts.
Les panels respiratoires ciblent surtout les virus et des bactéries de culture difficile ou non cultivable mais ne ciblent pas le pneumocoque. Le choix du prélèvement à partir duquel ces techniques de PCR multiplex ont été validées (prélèvement nasopharyngé) peut expliquer la non inclusion des pneumocoques dans ces tests.

Des études interventionnelles concernant la PCR influenza A et B effectuées en pédiatrie ont montré que l'utilisation de ces tests moléculaires rapides avait entraîné une réduction de l'utilisation des antibiotiques, une augmentation de l'utilisation des antiviraux et une réduction de la durée de séjour aux urgences.

Chez les adultes consultant aux urgences ou hospitalisés pour une infection respiratoire l'impact diagnostique et thérapeutique de l'utilisation de ces tests (PCR multiplex influenza, parainfluenza, VRS, ADV) est plus nuancé, les prescriptions d'antibiotiques étant poursuivies dans 40 à 63 % des cas malgré l'identification d'un virus respiratoire.

Conclusion

Les tests moléculaires ont leur place dans le diagnostic des infections respiratoires, particulièrement en ce qui concerne les infections virales.

L'approche syndromique constitue une amélioration du diagnostic étiologique et permet une meilleure maîtrise du risque infectieux viral.

Les caractéristiques technologiques des tests moléculaires doivent intégrer la réalité du terrain (test simple, rapide, sensible et spécifique visant de nombreuses cibles, d'un coût acceptable) et les besoins et attentes des cliniciens.

Déclaration de liens d'intérêt : l'auteur déclare ne pas avoir de liens d'intérêts en relation avec cet article.

source
D'après une communication de M. Fartoukh – Paris
59e Journée de Claude Bernard
17 novembre 2016 – Paris

Diagnostic des infections respiratoires par approche syndromique

Les diagnostics moléculaires connaissent actuellement des évolutions majeures grâce à l'automatisation des systèmes disponibles, leur miniaturisation et la possibilité, pour le multiplexage de rechercher simultanément plusieurs pathogènes (virus, bactéries, champignons, parasites).

Dans le domaine des infections respiratoires, outre la possibilité d'effectuer le diagnostic étiologique (distinction infection virale et bactérienne et identification du pathogène), l'intérêt de l'approche syndromique est l'optimisation de la prise en charge médicale (traitement antiviral ou antibactérien efficace et adapté) et la maîtrise du risque infectieux grâce à une prise en charge plus rapide des patients.

Les prélèvements à réaliser en vue du diagnostic moléculaire des infections respiratoires sont les écouvillonnages nasopharyngés, les aspirations nasopharyngées ainsi que les prélèvements de liquide de lavage broncho-alvéolaire.

Deux types de plateformes multiplex de diagnostic sont disponibles permettant la réalisation de tests multiplex unitaires ou non unitaires. Les résultats sont toujours obtenus rapidement, entre 1 à 2 h pour les tests unitaires à 4 à 6 h pour les tests non unitaires.

Les capacités de détection varient selon les plateformes qui peuvent permettre de rechercher uniquement les virus ou à la fois des virus et des bactéries (tableau I).

Les performances analytiques des tests moléculaires multiplex ont été évaluées en comparaison avec des tests moléculaires monoplex et les résultats ont montré une bonne concordance, supérieure à 90 %.

La spécificité analytique des tests moléculaires multiplex a été également évaluée et apparaît bonne sur les données publiées même si le recul est encore insuffisant pour évaluer

Tableau I- Détection des pathogènes des différentes plateformes multiplex.

Pathogènes	Film Array	EPlex90	Luminex RVP	Luminex RVP Fast	Luminex Nx TAG	Anyplex
Adénovirus	•	•	•	•	•	•
Coronavirus HKU1	•	•			•	
Coronavirus NL63	•	•			•	•
Coronavirus 229E	•	•			•	•
Coronavirus OC43	•	•			•	•
Human Bocavirus		•			•	•
Human Metapneumovirus	•	•	•	•	•	•
Virus influenza A	•	•	•	•	•	•
sous-type H1	•	•	•	•	•	
sous-type H3	•	•	•	•	•	
sous-type 2009 H1N1	•	•				
Virus Influenza B	•	•	•	•	•	•
Parainfluenza 1	•	•	•		•	•
Parainfluenza 2	•	•	•		•	•
Parainfluenza 3	•	•	•		•	•
Parainfluenza 4	•	•			•	•
VRS	•			•	•	
VRS A		•	•		•	•
VRS B		•	•		•	•
Rhinovirus/Enterovirus		•	•	•	•	•
Chlamydia pneumoniae	•	•			•	•
Mycoplasma pneumoniae	•	•			•	•
Bordetella pertussis	•	•	•			•
B. parapertussis/bronchiseptica			•			•
Legionella		•				•

© DR

Chez les adultes consultant aux urgences ou hospitalisés pour une infection respiratoire l'impact diagnostique et thérapeutique de l'utilisation de ces tests (PCR multiplex influenza, parainfluenza, VRS, ADV) est plus nuancé, les prescriptions d'antibiotiques étant poursuivies dans 40 à 63 % des cas malgré l'identification d'un virus respiratoire.

Conclusion

Les tests moléculaires ont leur place dans le diagnostic des infections respiratoires, particulièrement en ce qui concerne les infections virales.

L'approche syndromique constitue une amélioration du diagnostic étiologique et permet une meilleure maîtrise du risque infectieux viral.

Les caractéristiques technologiques des tests moléculaires doivent intégrer la réalité du terrain (test simple, rapide, sensible et spécifique visant de nombreuses cibles, d'un coût acceptable) et les besoins et attentes des cliniciens.

Déclaration de liens d'intérêt : l'auteur déclare ne pas avoir de liens d'intérêts en relation avec cet article.

source

D'après une communication de M. Fartoukh – Paris
59e Journée de Claude Bernard
17 novembre 2016 – Paris

Diagnostic des infections respiratoires par approche syndromique

Les diagnostics moléculaires connaissent actuellement des évolutions majeures grâce à l'automatisation des systèmes disponibles, leur miniaturisation et la possibilité, pour le multiplexage de rechercher simultanément plusieurs pathogènes (virus, bactéries, champignons, parasites).

Dans le domaine des infections respiratoires, outre la possibilité d'effectuer le diagnostic étiologique (distinction infection virale et bactérienne et identification du pathogène), l'intérêt de l'approche syndromique est l'optimisation de la prise en charge médicale (traitement antiviral ou antibactérien efficace et adapté) et la maîtrise du risque infectieux grâce à une prise en charge plus rapide des patients.

Les prélèvements à réaliser en vue du diagnostic moléculaire des infections respiratoires sont les écouvillonnages nasopharyngés, les aspirations nasopharyngées ainsi que les prélèvements de liquide de lavage broncho-alvéolaire.

Deux types de plateformes multiplex de diagnostic sont disponibles permettant la réalisation de tests multiplex unitaires ou non unitaires. Les résultats sont toujours obtenus rapidement, entre 1 à 2 h pour les tests unitaires à 4 à 6 h pour les tests non unitaires.

Les capacités de détection varient selon les plateformes qui peuvent permettre de rechercher uniquement les virus ou à la fois des virus et des bactéries (tableau I).

Les performances analytiques des tests moléculaires multiplex ont été évaluées en comparaison avec des tests moléculaires monoplex et les résultats ont montré une bonne concordance, supérieure à 90 %.

La spécificité analytique des tests moléculaires multiplex a été également évaluée et apparaît bonne sur les données publiées même si le recul est encore insuffisant pour évaluer

Tableau I- Détection des pathogènes des différentes plateformes multiplex.

Pathogènes	Film Array	EPlex90	Luminex RVP	Luminex RVP Fast	Luminex Nx TAG	Anyplex
Adénovirus	•	•	•	•	•	•
Coronavirus HKU1	•	•			•	
Coronavirus NL63	•	•			•	•
Coronavirus 229E	•	•			•	•
Coronavirus OC43	•	•			•	•
Human Bocavirus		•			•	•
Human Metapneumovirus	•	•	•	•	•	•
Virus influenza A	•	•	•	•	•	•
sous-type H1	•	•	•	•	•	
sous-type H3	•	•	•	•	•	
sous-type 2009 H1N1	•	•				
Virus Influenza B	•	•	•	•	•	•
Parainfluenza 1	•	•	•		•	•
Parainfluenza 2	•	•	•		•	•
Parainfluenza 3	•	•	•		•	•
Parainfluenza 4	•	•			•	•
VRS	•			•	•	
VRS A		•	•		•	•
VRS B		•	•		•	•
Rhinovirus/Enterovirus		•	•	•	•	•
Chlamydia pneumoniae	•	•			•	•
Mycoplasma pneumoniae	•	•			•	•
Bordetella pertussis	•	•	•			•
B. parapertussis/bronchiseptica			•			•
Legionella		•				•

© DR


© CHASSENET / BSIP

ce paramètre dans certaines situations (espaces non dédiés à ces techniques moléculaires, biologie délocalisée) (tableau II).
Selon plusieurs études pédiatriques effectuées chez des enfants présentant des atteintes du tractus respiratoire inférieur, l'approche syndromique moléculaire a permis de révéler que les pneumonies aiguës communautaires chez l'enfant étaient virales dans 62 % des cas, bactériennes dans seulement 5 % des cas et mixtes dans 28 % des cas.
Une étude effectuée au CHU de Toulouse entre août 2015 et août 2016 a par ailleurs montré que la part des infections

Tableau II - Comparaison en termes de spécificité des tests multiplex dans les infections respiratoires virales.

Virus	Nombre d'échantillons testés	% de sensibilité			
				X TAG	
		Film Array RP	e Sensor RVP	RVPv1	RVP fast
Adénovirus	35	57,1	100	74,3	82,9
Virus Influenza					
A	30	86,2	100	100	86,7
A H1/09	16	73,3	100	100	81,3
A H3	14	100	100	92,9	78,6
B	22	77,3	100	95,5	45,5
Metapneumovirus	26	96,2	100	100	100
Parainfluenza virus					
1	14	100	100	100	
2	13	92,3	100	100	
3	13	100	100	100	
VRS					
A	22	86,4	100	86,4	86,4
B	14	100	100	92,9	85,7
Rhino/Enterovirus	43	83,7	90,7	93,0	93,0

© POPOWITCH J CLIN MICROBIOL 2013

virales dans les infections du tractus respiratoire était moins importante chez les adultes que chez les enfants et que parmi les virus impliqués, que ce soit en population générale ou chez les enfants les rhinovirus et entérovirus étaient les virus le plus souvent en cause *(figures 1 et 2)*.

En termes de durée d'utilisation des antibiotiques et de gestion de flux (temps en isolement et durée de séjour) plusieurs études ont démontré le bénéfice d'une approche syndromique moléculaire dans les infections respiratoires en pédiatrie. Chez les adultes l'impact clinique de cette approche semble plus contrasté.

Conclusion

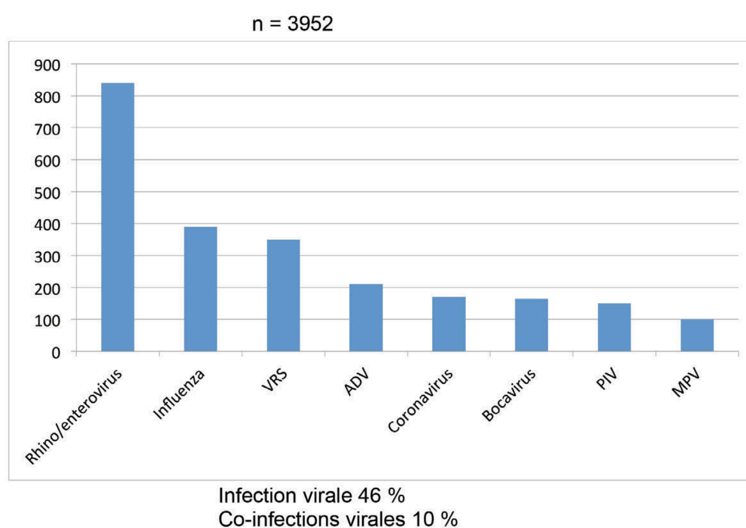
L'approche moléculaire multiplex syndromique dans les infections respiratoires constitue une amélioration en termes de diagnostic étiologique et d'impact sur la prise en charge. Des études doivent être effectuées pour déterminer les algorithmes diagnostiques encore imprécis et peu évalués et pour comparer leur coût-efficacité par rapport aux techniques conventionnelles.

Déclaration de liens d'intérêt : l'auteur déclare ne pas avoir de liens d'intérêts en relation avec cet article

Chantal Bertholom
Professeur de microbiologie
École nationale de physique-chimie-biologie – Paris
bertholom44@orange.fr

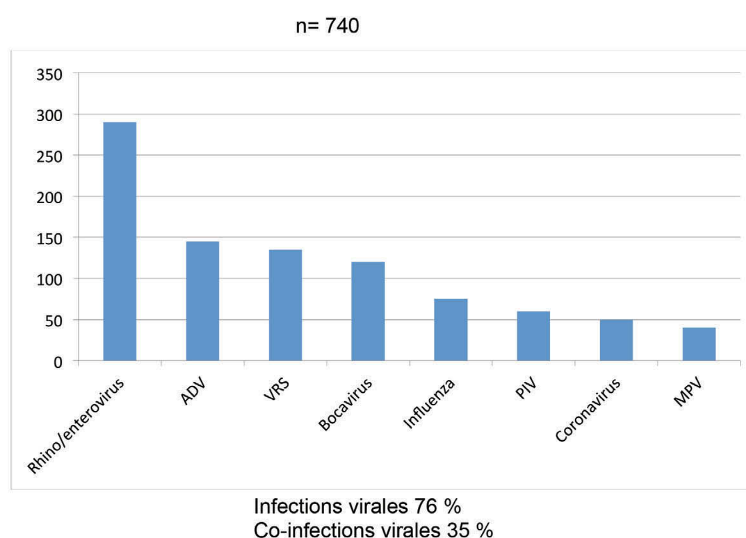
sources
D'après une communication de J.Izopet- Toulouse
36e Réunion Interdisciplinaire de Chimiothérapie anti-infectieuse
12 décembre 2016 - Paris

Figure 1 - Répartition des virus responsables d'infections du tractus respiratoire en population globale (technique Anyplex RV) - CHU de Toulouse



© CHU DE TOULOUSE

Figure 2 - Répartition des virus responsables d'infections du tractus respiratoire chez les enfants de 6 mois à 5 ans (technique Anyplex RV) - CHU de Toulouse



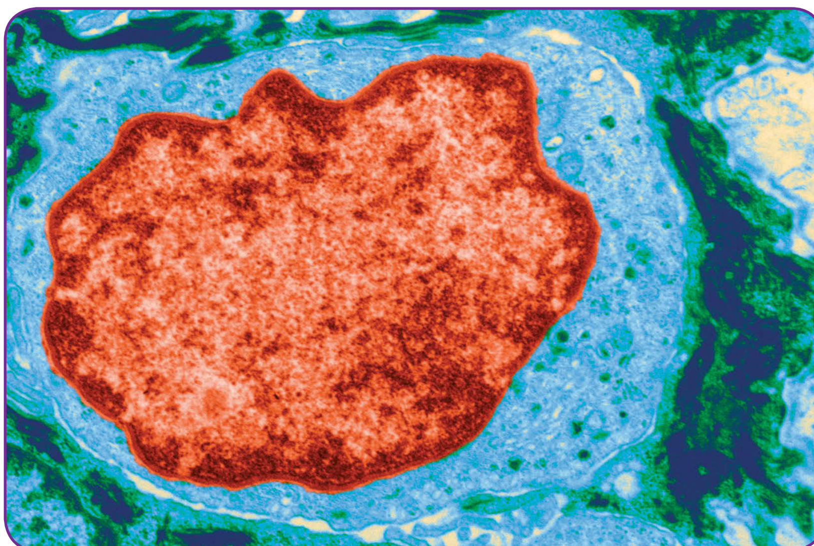
© CHU DE TOULOUSE

Virus et cancers

La relation entre virus et cancer débute en 1911 lorsque Rous démontre la transmission de sarcome de poulet par extrait acellulaire de la tumeur (prix Nobel en 1966). Néanmoins, la notion même de virus oncogène chez l'homme a longtemps été débattue. On estime actuellement qu'environ 20 % des cancers sont d'origine infectieuse. Les causes infectieuses des cancers sont principalement d'origine virale.

Introduction

Les cancers figurent parmi les principales causes de morbidité et de mortalité dans le monde : en 2012, 14 millions de nouveaux cas et 8,2 millions de décès liés à la maladie ont été recensés (OMS 2014). Plus de 60 % des nouveaux cas de cancer surviennent en Afrique, Asie, Amérique centrale et Amérique latine. Ces régions représentent 70 % des décès par cancer dans le monde ; le nombre de cas de cancer par an devrait augmenter de 14 millions en 2012 à 22 millions au cours des deux prochaines décennies. Deux-tiers des cancers viro-induits surviennent dans les pays en voie de développement et 7 virus ont été identifiés responsables de cancers humains : *Helicobacter pylori*, les virus des hépatites B et C, le papillomavirus humain (HPV), l'Epstein-Barr virus (EBV), l'Herpes virus humain-8 (HHV8), l'*human T cell leukemia / lymphoma virus type 1* (HTLV) ; le plus récent est le virus de Merkel (découvert en 2008) responsable du carcinome à cellules de Merkel.


© BIOPHOTO ASSOCIATES / BSIP

Cellule de Merkel

De la difficulté de démontrer un lien de causalité entre un virus donné et un cancer

Ceci est dû à plusieurs facteurs :
- les virus suspectés comme étant associés à un cancer chez l'homme sont fréquemment ubiquitaires (EBV, HPV) et une faible proportion des personnes infectées développe le cancer suspecté ;
- le délai entre l'infection primaire et le développement du cancer est généralement de l'ordre de plusieurs décennies ;
- des carcinogènes chimiques ou physiques sont souvent suspectés comme étant à l'origine des mêmes types de cancer ;
- les modèles animaux expérimentaux sont rarement probants pour démontrer un lien de causalité virus-cancer ;
- la plupart des agents viraux potentiellement oncogènes chez l'homme sont difficiles à cultiver *in vitro* et/ou ne provoquent pas de tumeur chez l'animal de laboratoire.

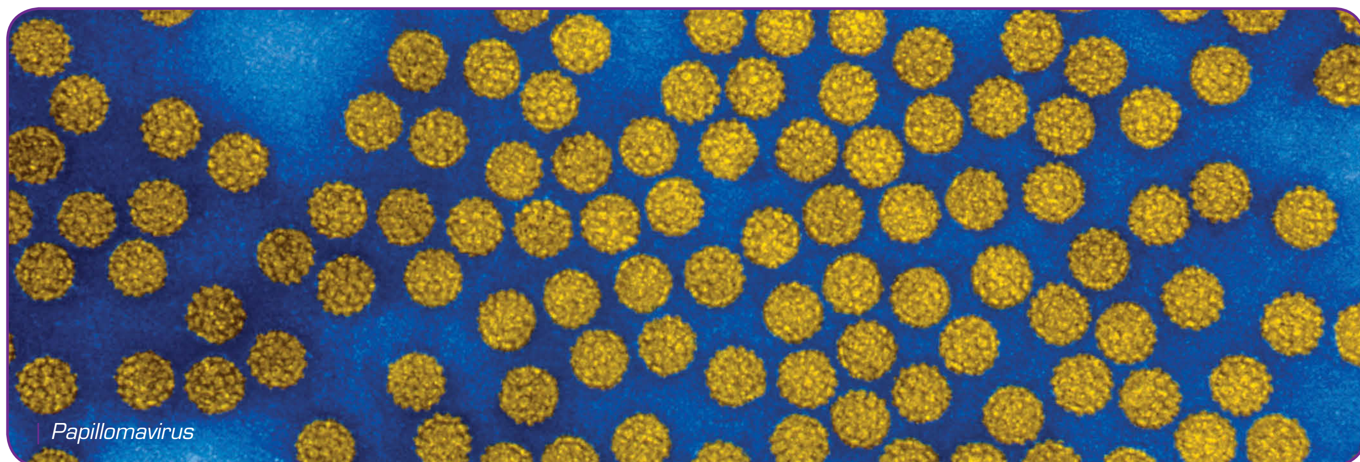
En pratique, la force de la relation entre un virus et un cancer dépend :
- du lien épidémiologique entre l'incidence du cancer et la prévalence de l'infection ;
- de la constance de la présence du virus (reproductibilité) ;
- de la présence d'un gradient biologique (concentration du virus dans la tumeur) ;
- d'une séquence « infection » puis « développement du cancer » ;
- de la pertinence moléculaire de l'association ;
- de l'évidence expérimentale, qui fait cependant souvent défaut du fait du caractère latent de l'infection (traiter le virus et guérir le cancer…).

Mécanismes de l'oncogénèse virale chez l'homme

Ils sont encore mal connus et varient selon le virus et le cancer associé, même si certaines voies métaboliques peuvent être des cibles communes à plusieurs virus, telles que des protéines du cycle cellulaire (cyclines), les protéines p53 ou RB.
La carcinogenèse humaine est un processus en plusieurs étapes, avec accumulation d'anomalies physiologiques et d'altérations du patrimoine génétique, nécessaires à la transformation maligne.
Le virus peut jouer un rôle crucial dans l'initiation du processus tumoral. La transformation maligne de la cellule s'accompagne de la persistance de tout ou partie du génome viral. Ce dernier peut être soit intégré dans l'ADN de la cellule infectée (forme provirale), soit libre dans le cytoplasme de la cellule (forme épisomale).
Contrairement à de nombreux virus transformants chez l'animal, l'intégration provirale chez l'homme semble se faire le plus souvent au hasard. Dans la majorité des cas, la transformation cellulaire serait liée à l'action spécifique de certaines protéines virales dont le nombre est très limité par rapport au potentiel codant viral. Ainsi, l'expression d'un seul ou de très peu de gènes viraux suffit souvent à maintenir la transformation cellulaire.

Conclusion

La carcinogenèse virale est un mécanisme complexe. Il est nécessaire de mieux caractériser les facteurs associés au développement de cancers pour identifier les patients à risque. L'apport des nouvelles technologies, notamment du NGS (*Next generation Sequencing*), est essentiel (ex : mise en évidence de séquences d'Adénovirus de type 2 dans les carcinomes hépatocellulaires).


Papillomavirus

© KWANGSHIN KIM / BSIP

Détection des papillomavirus humains : de nouveaux tests, de nouvelles indications

Les papillomavirus sont des virus à ADN non-enveloppés appartenant à la famille des *Papovaviridae*. Ils sont tous carcinogènes et principalement détectés chez la femme jeune.
Les papillomavirus humains (HPV) sont de petits virus nus à ADN double brin, d'environ 8 kb : 6 ORF (*open reading frame* ou cadres de lecture ouverts) codent les protéines précoces dont E6 et E7 ; 2 ORF codent les protéines tardives dont L1 et L2, protéines de capside. Environ 180 types d'HPV sont identifiés chez l'homme ; tous ne sont pas carcinogènes (*cf tableau I*).

Tableau I- Carcinogénicité des HPV

Groupe	Type	Commentaires
1	**16**	**Le plus carcinogène**
1	**18**, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68	**Evidence épidémiologique suffisante** dans le cancer du col de l'utérus
2A probable	68	Immortalisation (ME180). Evidence **limitée** dans le cancer du col de l'utérus
2B possible	26, 53, 66, 67, 70, 73, 82	Evidence **limitée**
3	6, 11	Non carcinogènes

Selon la classification de l'IARC (Bouvard 2009).

Histoire naturelle

L'infection à HPV est l'infection sexuellement transmissible (IST) la plus fréquente. L'infection aiguë survient généralement dès les premiers rapports sexuels et est accompagnée d'une forte réplication virale (faible expression de E6/E7). Le virus est le plus souvent éliminé dans les 6 à 18 mois (90 % à 3 ans). Dans 10 % des cas, l'infection persiste. Dans ce cas, la réplication virale chute et l'expression des oncogènes E6 et E7 s'accroît, suite à l'intégration du génome viral dans la cellule. Ceci entraîne une dérégulation de la prolifération et l'immortalisation cellulaire.
Parallèlement à la persistance virale, apparaissent au niveau du col utérin, des lésions intraépithéliales de bas grade (CIN1) qui, le plus souvent, régressent, mais évoluent parfois en lésions de haut grade (CIN2 et 3) ; à ce stade, elles peuvent encore régresser, ou évoluer en cancer invasif.
La prévalence de l'infection est très élevée chez les femmes jeunes, puis elle diminue, et un rebond est constaté après 50 ans.

Principe des tests HPV

Pré-analytique

La qualité du pré-analytique est cruciale. Différents dispositifs de prélèvement sont disponibles (brosses, autoprélèvements), qui doivent être placés dans des flacons de cytologie liquide compatibles pour cytologie et biologie moléculaire.

Différents tests sont disponibles

- Sans génotypage HPV haut risque (HR) ou bas risque (BR) ;
- avec génotypage partiel HPV HR 16 + 18 + 45 ;
- avec génotypage complet (nombre variable selon les trousses).

Les systèmes de détection/amplification/révélation varient également selon les tests :
- amplification de la cible par PCR conventionnelle +/- hybridation ; génotypage sur bandelettes, puces, microplaques, billes ;
- amplification de la cible par PCR temps réel (multiplexe) ;
- amplification de la cible par NASBA (ARN) ;
- amplification de signal : chimioluminescence ou fluorescence et FRET ;
- interprétation visuelle ou automatique.

Pourquoi un test HPV ?

Essentiellement pour faire du dépistage : le test HPV est actuellement recommandé pour le triage des frottis ASC-US (atypie des cellules malpighiennes de signification indéterminée) (ANAES 2002). Il est également recommandé pour le suivi post-traitement (recommandation du CNGOF) et pour avoir un diagnostic virologique (triage, suivi de vaccination).
La réalisation et le choix du test dépendent donc de l'objectif :
- Dépistage des patientes à risque : dans ce cadre, les tests doivent avoir été validés au plan clinique et avoir une sensibilité élevée pour la détection des lésions de type CIN2 (sensibilité d'au moins 90 % par rapport au test Hybrid Capture 2 ou HC2 et spécificité d'au moins 98 % par rapport à HC2) ;
- Faire un diagnostic : dans ce contexte, les tests doivent avoir été validés au plan analytique (sensibilité, spécificité, répétabilité, reproductibilité).

En dépistage

Les critères de choix sont de disposer d'un test HPV ayant une excellente sensibilité clinique,

permettant d'identifier toutes les femmes ayant des lésions de haut grade ou plus, ceci ayant été démontré dans des études contrôlées randomisées ; la spécificité reste discutable (il convient d'éviter les sur-diagnostics).
Pour faire du dépistage, utiliser des tests génériques, qui dépistent les infections globales par HPV HR, est suffisant (+/- ceux identifiant les HPV 16 et 18).

En dépistage primaire, le test HPV est plus performant que la cytologie, mais il manque de spécificité. Un test HPV combiné au frottis cervico-utérin (étude ATHENA : 47 000 femmes dépistées) avec triage immédiat des HPV 16 ou 18 chez les femmes ayant un HPV HR est intéressant, mais il n'existe pas de recommandation actuellement en France pour une prise en charge différentielle de ces patientes.

En suivi post-traitement

Chez les femmes ayant été opérées pour lésions CIN2+, un test HPV à 6 mois a une sensibilité de 100 % pour détecter une récidive ou une récurrence. Une surveillance par test HPV est aussi recommandée à deux ans post-conisation pour CIN2+ ; un génotypage partiel peut être intéressant. Le test HPV est actuellement le plus sensible pour détecter une lésion résiduelle ou une récidive, et une option de choix pour confirmer la guérison.

Chez les jeunes femmes vaccinées

Il existe une modification de l'écologie virale, comme l'a montré une étude menée en Ecosse chez des jeunes femmes de 20-21 ans vaccinées ou non : la prévalence d'HPV a diminué de 20 à 30 % en fonction des tests utilisés, celle des HPV16/18 a baissé de 75 % tandis que celle des non16/non18 est identique.
Le dépistage va continuer chez les jeunes femmes vaccinées. Le test HPV est intéressant en raison de sa meilleure sensibilité par rapport à la cytologie. Les tests de génotypage peuvent être utiles pour détecter les échecs de vaccination.

Pour conclure

De très nombreux tests HPV sont disponibles ; leurs sensibilité et spécificités doivent être connues. Leurs indications évoluent ; il convient donc de choisir le meilleur test pour répondre à la question posée.

Tableau II- Nombre de nouveaux cas de cancers attribuables à un agent infectieux (2008).

	Pays en voie de développement	Pays industrialisés	Monde
Helicobacter pylori	470 000 (28,9 %)	190 000 (46,2 %)	660 000 (32,5 %)
HPV	490 000 (30,2 %)	120 000 (29,2 %)	610 000 (30 %)
Virus des hépatites B et C	520 000 (32 %)	80 000 (19,4 %)	600 000 (29,5 %
EBV	96 000 (5,9 %)	16 000 (3,9 %)	110 000 (5,4 %)

D'après Martel C, Lancet Oncol 2012.

Quel suivi virologique pour les cancers associés à L'EBV

Responsable de la mononucléose infectieuse, l'infection à EBV est le plus souvent asymptomatique ; sa persistance l'est également, chez plus de 95 % des adultes. Mais l'EBV est le 5e plus fréquent des agents infectieux associés à un cancer et est responsable de 5 % des cancers associés aux agents infectieux *(tableau II)*.

Selon une étude de Kanh G (*Infect Agents and Cancer* 2014), les cancers associés à l'EBV sont principalement des cancers de l'estomac (69 000 cas), des carcinomes indifférenciés du nasopharynx (63 000 cas) et des maladies de Hodgkin (8 000 cas).
Les cancers gastriques sont responsables de la majorité des décès dus aux cancers associés à l'EBV, ceux-ci étant essentiellement observés en Asie et chez l'homme.

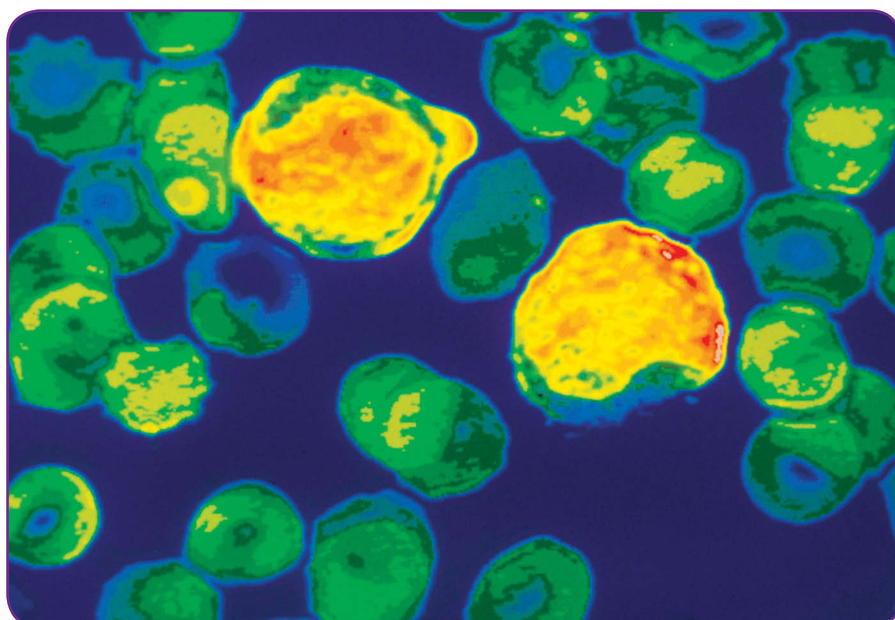
Carcinome indifférencié du nasopharynx (NPC)

L'incidence des NPC est très importante dans certains pays, notamment en Chine du sud et dans le Maghreb. Dans ces cancers, l'EBV persiste de manière anormale dans 100 % des cellules épithéliales (normalement, il ne persiste pas dans les cellules épithéliales, mais dans les lymphocytes B mémoires). Il est probable que certaines habitudes alimentaires ou culturelles de « médecine traditionnelle » puissent favoriser la cancérisation des cellules épithéliales dans ces populations. Les signes cliniques sont peu spécifiques. De fait, le diagnostic est souvent tardif. La survie à 5 ans est > 90 % si le diagnostic est précoce, mais de 50 % s'il est tardif.

Dépister ces cancers grâce aux IgA anti-EBV

Le titrage des IgA dirigées contre les antigènes du cycle lytique (VCA, EA…) et/ou du

Mononucleose infectieuse



© DR. CECIL H. FOX / BSIP

cycle latent (EBNA1) permet, dans les pays à forte incidence de NPC, le dépistage précoce des sujets à risque et le suivi du traitement des NPC (valeur pronostique d'une éventuelle récidive).

Les questions non résolues

Elles concernent le choix des meilleures combinaisons d'Ag pour un test Elisa : sont-elles identiques pour toutes les régions endémiques ? Existe-t-il une complémentarité entre la sérologie et la PCR quantitative dans le sérum ? Pourrait-on utiliser d'autres biomarqueurs viraux : ADN / ARN messager dans la salive ?
Micro ARN viraux dans le sang ?

Lymphomes de Hodgkin associés à l'EBV

La présence de l'EBV (EBER/ LMP1) dans les cellules de Reed Sternberg est variable selon l'histologie, l'âge et le statut immunitaire du patient : chez 30-40 % des immunocompétents et chez plus de 90 % des patients porteurs du VIH.
Les IgG anti EBV (VCA/ EA/ EBNA) sont plus élevées dans les lymphomes de Hodgkin associés à l'EBV que dans la population normale ; mais, en pratique, le dosage des IgG dans cette population a peu d'intérêt.
De même, la charge virale EBV chez les patients VIH ayant un Hodgkin n'a pas d'impact pronostique.
Le fait de faire une primo-infection symptomatique à EBV (MNI entre 15 et 25 ans) augmente le risque de faire un lymphome de Hodgkin dans les 5 ans suivant la MNI, par rapport aux patients ayant fait une primo-infection asymptomatique, mais ces cas restent rares.

Syndromes Lymphoprolifératifs Post Transplantation (SLPT)

Dans le contexte d'une greffe d'organe solide ou de moelle osseuse, le statut sérologique EBV pré-greffe du Donneur (D) et du Receveur (R) est important à prendre en compte. En effet, en cas de mismatch D+/ R-, le risque de SLPT est multiplié par un facteur de 10 à 80. Les SLPT associés à l'EBV peuvent être difficiles à diagnostiquer, car les symptômes sont peu spécifiques.
La charge virale EBV sanguine (PCR quantitative) est un élément indispensable du suivi des transplantés d'organes mais n'est pas recommandée chez tous les patients. Selon le Consensus européen (San Juan R., *Clin Microbiol*) en 2014, cette surveillance est utile en cas de mismatch D+ / R-, possible (« should be considered ») chez les R+ avec greffe de poumon ou d'intestin et utile chez les R+ traités pour un rejet aigu.
La conduite à tenir est la suivante :
- en cas d'augmentation de la charge virale supérieure à 1 log cp/mL : effectuer une recherche clinique et radiologique d'un SLPT ;
- en cas d'augmentation significative de la charge virale sans signe de SLPT : diminution ou changement de l'immunosuppresseur ou traitement par anti-CD20 en pré-emptif (traitement anticipé).

Chez les transplantés de moelle, la surveillance de la charge virale est préconisée uniquement en cas d'allogreffe à haut risque (déplétion T, EBV mismatch, sang de cordon, HLA mismatch, réaction du greffon contre l'hôte…), une fois par semaine pendant au moins 4 mois après la greffe (plus fréquemment si la charge virale augmente ; plus longtemps en cas de mauvaise reconstitution des cellules T). Elle s'effectue sur sang total, plasma ou cellules mononucléées sanguines. Le seuil pour le traitement pré-emptif est à déterminer localement (les charges virales EBV ne sont pas standardisées) ; par exemple : 1 000 copies /mL dans le plasma ou 5 000 -10 000 copies/mL dans le sang total.

Charge virale EBV dans l'infection VIH

Elle est plus élevée dans le sang et la salive que chez le sujet VIH -, corrélée avec la diminution des T CD4 + et de l'ARN VIH et corrélée avec l'activation des TCD4+ et des T CD8 +.
La mesure de la charge virale EBV pourrait être utile en cas de suspicion de lymphome cérébral (dans le LCR, elle ne semble pas avoir d'intérêt). Elle pourrait être prédictive de l'apparition d'un lymphome, voire utile dans le cadre du diagnostic ou du suivi lymphome avéré, mais ceci reste très discuté (la réponse serait plutôt négative).

Quel suivi virologique pour les cancers associés à L'EBV : conclusions

La sérologie (Ig A) est utile dans les NPC et pour établir le statut EBV des donneur/receveur dans les greffes. La charge virale sanguine n'est pas recommandée chez tous les greffés : PCR dans le sérum pour les NPC (oui), pour les Hodgkin (?) et pas de suivi chez les patients VIH.

Déclaration d'intérêt : les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts en relation avec cet article.

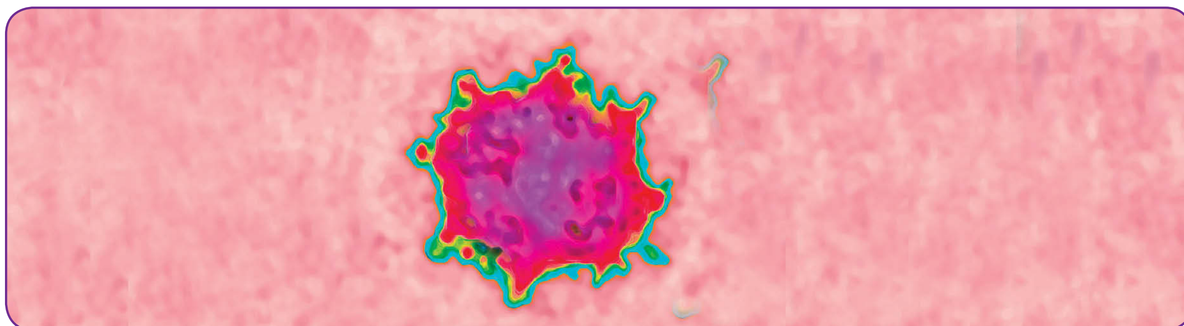
Carole Emile
biologiste, rédactrice scientifique
Carole.emile@biomnis.com

sources

D'après les communications de Anne-Geneviève Marcelin (hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris), Jean-Luc Pretet, CHU de Besançon) et Patrice Morand (CHU de Grenoble) lors de la Journée «Virus et cancers en biologie médicale, organisée par Roche Diagnostics, Paris, 7 octobre 2016.

Pour en savoir plus

- www.cancervih.org
- www.has-sante.fr Examens biologiques de recherche du virus d'Epstein Barr (EBV) dans la prise en charge du carcinome du rhinopharynx, avril 2016



Hépatite E : une infection émergente

L'hépatite E classique, première cause d'hépatite virale dans le monde, concerne avant tout les populations des pays en voie de développement et touche chaque année 20 millions de sujets avec 3 millions d'hépatites aiguës et 7 000 décès. Le virus en cause est un petit virus nu (27-34 nm) de capside icosaédrique. Si l'hépatite E a longtemps été considérée comme liée au voyage, cette notion évolue avec la survenue en France de cas autochtones et l'apparition d'une nouvelle forme de l'hépatite E dite zoonotique.

La répartition génotypique des virus de l'hépatite E (VHE) est géographique et en relation avec leur transmission, strictement humaine pour les VHE1 et 2 présents en Afrique, Asie et Amérique centrale ou zoonotique pour les VHE 3 et 4, dont le réservoir est animal et qui sont responsables d'hépatites dans des pays plus tempérés (Amérique du Nord et du Sud, Europe, Océanie).

Les souches responsables d'hépatite E zoonotique en France appartiennent au genre des Orthohepevirus A. Si ce genre comprend 7 génotypes différents ce sont essentiellement les souches du génotype 3 qui sont en cause. Une évolution des souches au sein du génotype 3 a été observée entre les années 2003 et 2014, avec une diminution des souches VHE 3f et une augmentation marquée des souches VEH 3c *(figure 1)*.

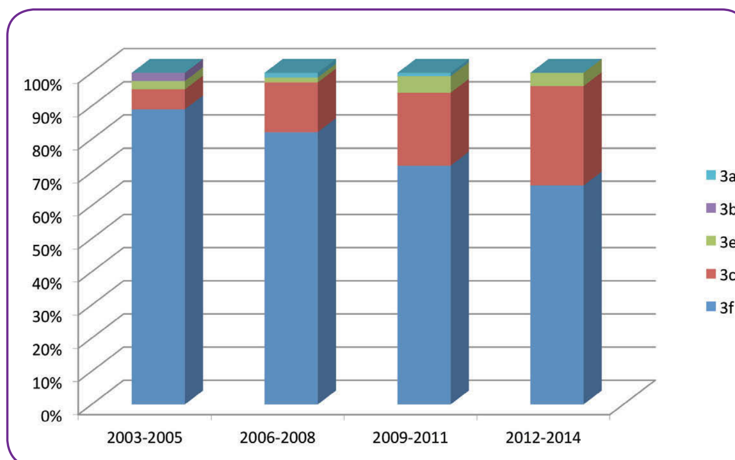


Figure 1 - Évolution de la répartition des souches VEH3 en France
Selon Lhomme Infect Genet Evol 2015

Marqueurs d'infection par le VHE

Différents tests permettent de faire le diagnostic d'une hépatite E.

Les tests sérologiques indirects comprennent la recherche des IgM anti-VHE (bonne sensibilité et très bonne spécificité de ces tests) et des IgG anti-VHE (grande hétérogénéité dans la performance de ces tests).

Les tests directs consistent en la détection de l'ARN VHE (test qui se positive avant l'augmentation des ALAT) dans le sang ou les selles ou de l'antigène VHE.

Un algorithme diagnostique basé sur la recherche dans un premier temps des IgM anti-VHE suivi quand nécessaire de la recherche de l'ARN VHE a été proposé. Cet algorithme est variable selon que l'hépatite E survient chez un sujet immunocompétent ou immunodéprimé *(figure 2)*.

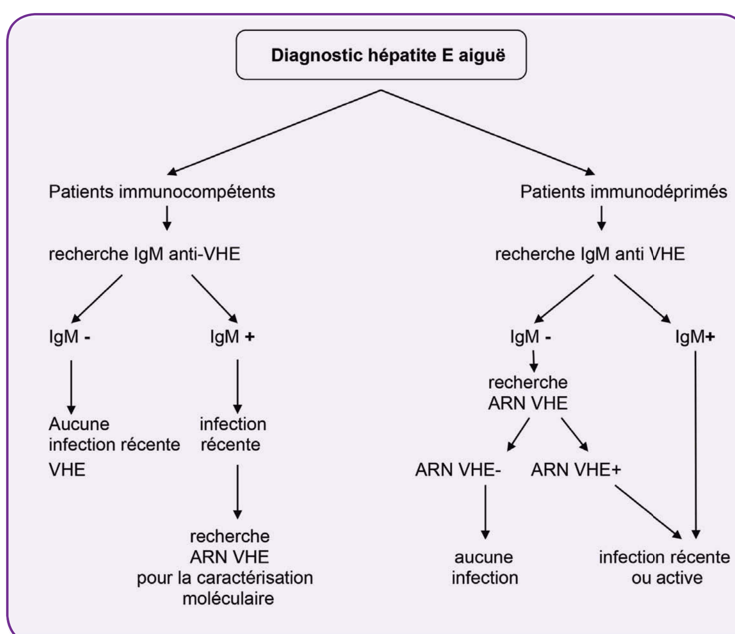


Figure 2 - Algorithme diagnostique de l'hépatite E
Selon Kamar Clin Microbiol Rev 2014



© 59e Journée de l'Hôpital Claude Bernard

| Figure 3 - Évolution du nombre de cas d'hépatite E diagnostiqués par le CNR VHE entre 2002 et 2015

Depuis 2002 le nombre de patients testés et le nombre de cas d'hépatite E diagnostiqués par le CNR VHE ont augmenté régulièrement (209 patients testés en 2002, 67 000 patients testés en 2015). Si avant 2004, seulement 44 % des cas étaient des cas autochtones après 2011, 99 % d'entre eux le sont. Une augmentation plus importante du nombre de cas a été observée à partir de 2011 en relation avec l'optimisation des tests et des stratégies diagnostiques *(figure 3)*.

Transmission de l'hépatite E

Le VHE se distingue des autres virus des hépatites par la présence d'un réservoir animal. Les contacts avec les animaux (animaux d'élevage particulièrement le porc, animaux domestiques ou sauvages) et la consommation de viande ou d'eau contaminée (ou d'aliments contaminés par l'eau tels que les légumes ou les coquillages) sont les modes de contamination les plus fréquents.

Une transmission directe d'homme à homme est également décrite ainsi qu'une transmission par transfusion (la fréquence de la virémie ARN VHE chez les donneurs de sang est en France de 1/2700).

En France la séroprévalence anti-VHE chez les donneurs de sang est en moyenne de 1 % pour les IgM anti-VHE pour l'ensemble du territoire avec des disparités importantes en fonction des régions (taux plus élevé dans le sud de la France et en Corse). Concernant la séroprévalence IgG anti-VHE, elle est plus élevée (22,4 % en moyenne), également variable selon les régions et influencée par l'âge (> 45 ans) et la consommation de certains aliments (charcuterie, gibier et abats).

Tableau I- Vaccins anti-VHE

Firme	Antigène	Production	Population vaccinée	Efficacité
Glaxo Smith Kline VHE 495	Protéine de capside (aa 112-607)	Baculovirus Cellules d'insectes	Jeunes militaires népalais N = 2 000	95,5 %
Xiamen Innovax Biotech, Chine VHE 239 Hecolin	Protéine de capside (aa 368-606)	*Escherichia coli*	Population adulte chinoise N = 112604	100 %

D'après Zhu Lancet 2010, Zhang, New England Journal Medecine 2015

Conséquences cliniques de l'infection VHE

L'hépatite E est une infection asymptomatique dans 67 à 98 % des cas.

Des infections aiguës symptomatiques sévères sont observées chez les patients atteints de maladies chroniques du foie et chez les femmes enceintes dans les pays en voie de développement alors que dans les pays industrialisés, chez les femmes enceintes ces formes sévères ne sont pas décrites.

L'évolution de l'hépatite aiguë vers la chronicité est observée chez les immunodéprimés. Différentes études ont montré que des facteurs étaient associés à la chronicité (faible numération plaquettaire et utilisation de tracolimus *versus* cyclosporine, faible réponse TCD4 anti-VHE).

Des manifestations extra-hépatiques sont de plus en plus souvent décrites lors des hépatites E. Ces manifestations peuvent être neurologiques (syndrome de Guillain-Barré, Parsonage-Turner), rénales (glomérulonéphrites) ou hématologiques (thrombocytopénies, cryoglobulinémies).

Traitement de l'hépatite E

Seules les formes chroniques justifient d'une prise en charge thérapeutique par la ribavirine.

Des études récentes ont montré que l'utilisation de cette molécule en monothérapie pendant 3 mois permettait d'obtenir l'éradication du virus dans 79 % des cas.

Différents facteurs sont prédictifs de non succès thérapeutique tels que le niveau de la réponse virale initiale (≥ 0,5 log c/ml à J7) ou la détection de l'ARN VHE dans les selles après 3 mois de traitement.

Une mutation 1634R sur la polymérase pourrait être à l'origine de la résistance du VHE à la ribavirine. Si des études *in vitro* ont montré que cette mutation entraînait une augmentation de la capacité réplicative du VHE, *in vivo* l'influence de cette mutation sur la réponse à la ribavirine n'a pas été prouvée.

Vaccination anti-VHE

Deux vaccins différents ont été développés avec dans les deux cas des protéines de capside comme antigène et ont été testés lors de campagne de vaccination *(tableau I)*.

Les résultats de la campagne de vaccination en Chine ont montré une très bonne efficacité du vaccin chinois mais celui-ci n'est pour l'instant pas commercialisé en France.

Conclusion

Les progrès majeurs dans les techniques sérologiques et moléculaires ont révélé plusieurs facettes de l'hépatite E qui n'est pas une infection émergente. Le réservoir animal de l'hépatite E est étendu et la diffusion de cette infection, à l'échelle mondiale, est large.

L'optimisation des systèmes cellulaires et les modèles animaux devraient permettre de progresser quant à la connaissance de l'hépatite E.

Déclaration d'intérêt : les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts en relation avec cet article.

Chantal Bertholom
Professeur de microbiologie
École nationale de physique-chimie-biologie – Paris
bertholom44@orange.fr

sources

D'après une communication de J.Izopet – Toulouse
59e Journée de l'Hôpital Claude Bernard
13 novembre 2016 – Paris

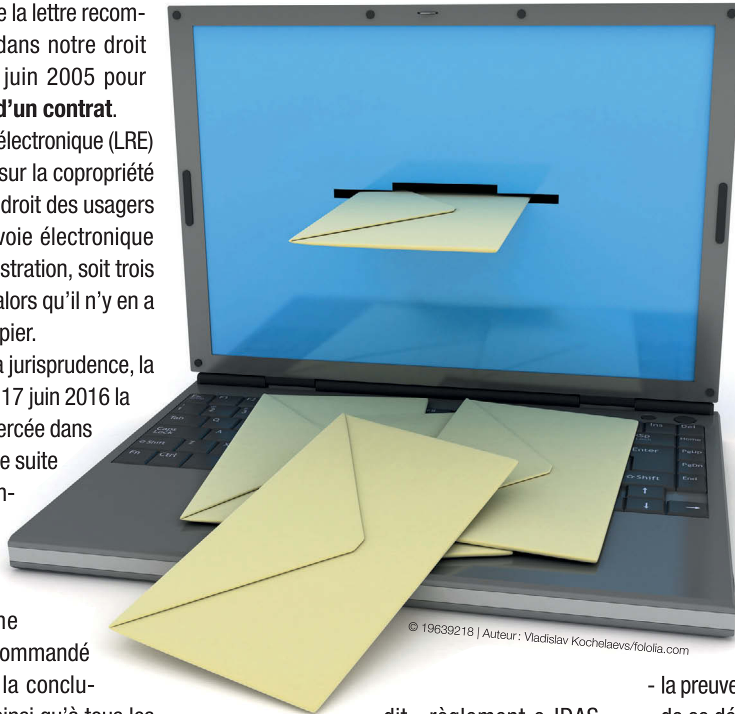
Économie numérique

La lettre recommandée électronique

suite à la loi pour une République numérique du 7 octobre 2016

La loi pour une République numérique* instaure un régime général des lettres recommandées électroniques afin qu'elles apportent les mêmes garanties que les lettres recommandées papier.

L'équivalent électronique de la lettre recommandée a été introduit dans notre droit par l'ordonnance du 16 juin 2005 pour **la conclusion ou l'exécution d'un contrat**.
Ensuite, la lettre recommandée électronique (LRE) a été intégrée dans la loi ALUR sur la copropriété et par l'Ordonnance relative au droit des usagers de saisir l'administration par voie électronique pour les relations avec l'administration, soit trois régimes distincts pour les LRE alors qu'il n'y en a qu'un dans l'environnement papier.
Enfin, elle a été consacrée par la jurisprudence, la Cour d'appel de Paris validant le 17 juin 2016 la notification de la rétractation exercée dans le cadre d'une vente immobilière suite à l'envoi d'une lettre recommandée électronique.
L'article 93 de la Loi sur la République numérique du 7 octobre 2016 consacre une nouvelle formule de l'envoi recommandé électronique qui s'applique à la conclusion et l'exécution du contrat, ainsi qu'à tous les usages, et ce y compris les notifications dans les relations administratives.
Plusieurs points suscitaient des interrogations et faisaient émettre des doutes sur la validité juridique de la lettre électronique : qu'en est-il de la garantie de l'identité du destinataire imposée par le Code civil si l'expéditeur communique une mauvaise adresse e-mail ou si le destinataire (à qui le nom de l'expéditeur est caché) n'était pas le seul à consulter sa messagerie ? Que se passe-t-il si un problème informatique empêche la réception finale du courrier après acceptation de l'envoi ?
À cette fin, la loi instaure un régime général unique de la LRE et crée un nouvel article dans le Code des postes et des communications électroniques dont l'entrée en vigueur est subordonnée à la publication d'un décret d'application.



© 19639218 | Auteur : Vladislav Kochelaevs/fotolia.com

Définition de la lettre recommandée électronique

La définition de la lettre recommandée électronique est alignée sur celle issue de l'article 44 du règlement européen 910/2014 du 23 juillet 2014, dit « règlement e-IDAS », entré en vigueur le 1er juillet 2016 : l'envoi recommandé électronique sera équivalent à l'envoi par lettre recommandée dès lors qu'il satisfait aux six critères d'intégrité définis par ce texte (CPCE art. L 100, I-al. 1) :

- il est fourni par un prestataire de services de confiance qualifié, c'est-à-dire une entreprise qui respecte les garanties de sécurité du règlement précité ;
- l'expéditeur est identifié avec un degré de confiance élevé ;
- le destinataire est identifié avant la transmission du recommandé ;
- l'envoi et la réception des données sont sécurisés par une signature électronique ou un cachet électronique permettant de s'assurer que le contenu du recommandé n'a pas été modifié ;
- les éventuelles modifications font l'objet d'une traçabilité spécifique (elles sont signalées à l'expéditeur et au destinataire du recommandé) ;
- une procédure d'horodatage permet de certifier la date ainsi que l'heure d'envoi et de réception.

Le destinataire, s'il n'est pas un professionnel, devra avoir exprimé à l'expéditeur son consentement à recevoir des envois recommandés électroniques.
Mais l'al. 3 de l'article L. 100-I prévoit également, à l'instar de ce que faisait l'ancien article 1369-8 du Code civil, la possibilité d'un envoi recommandé hybride, c'est-à-dire envoyé par voie électronique, imprimé sur papier et acheminé par voie postale classique.
La loi, en revanche, ne rend pas obligatoire l'avis de réception adressé à l'expéditeur ; celui-ci restera donc facultatif.

Modalités de la LRE

Elles seront précisées par un décret.
Les exigences porteront sur :

- l'identification de l'expéditeur et du destinataire ;
- la preuve du dépôt par l'expéditeur, et du moment de ce dépôt ;
- la preuve de la réception par le destinataire et du moment de cette réception ;
- l'intégrité des données ;
- la remise de l'envoi recommandé électronique imprimé sur papier.
- les informations que le prestataire d'un envoi recommandé électronique doit porter à la connaissance du destinataire ;
- le montant de l'indemnité forfaitaire due en cas de retard dans la réception, de perte, d'extraction, d'altération ou de modification frauduleuse des données transmises lors de la prestation.

Sanctions

L'article L. 101 du CPCE apporte une nouveauté importante : *« est puni d'une amende de 50 000 euros le fait de proposer ou de fournir un service qui ne remplit pas les exigences fixées à l'article L.100 dans des conditions de nature à induire en erreur l'expéditeur ou le destinataire sur les effets juridiques de l'envoi. »*

Gérard Guez — *gerardguez@orange.fr*

*Loi 2016-1321 du 7-10-2016 art. 93